Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 2 del 4 gennaio 2010 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

PARTE PRIMA — **Roma - Lunedì, 4 gennaio 2010** — SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00198 ROMA - CENTRALINO 06-85081

N. 1

MINISTERO DEL LAVORO, DELLA SALUTE E DELLE POLITICHE SOCIALI

DECRETO 5 novembre 2009.

Attuazione della direttiva 2009/9/CE della Commissione, che modifica la direttiva 2001/82/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari, e della direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, relativa alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione.

SOMMARIO

MINISTERO DEL LAVORO, DELLA SALUTE E DELLE POLITICHE SOCIALI

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DEL LAVORO, DELLA SALUTE E DELLE POLITICHE SOCIALI

DECRETO 5 novembre 2009.

Attuazione della direttiva 2009/9/CE della Commissione, che modifica la direttiva 2001/82/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari, e della direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, relativa alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione.

IL MINISTRO DEL LAVORO, DELLA SALUTE E DELLE POLITICHE SOCIALI

Visto il decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante la riforma dell'organizzazione del Governo a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59, e successive modificazioni;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 26 marzo 2001, n. 176, recante l'organizzazione del Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali, e successive modificazioni;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 28 marzo 2003, n. 129, recante l'organizzazione del Ministero della salute, e successive modificazioni;

Vista la direttiva 2009/9/CE della Commissione del 10 febbraio 2009, che modifica la direttiva 2001/82/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari;

Vista la direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, relativa alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione;

Visto il regolamento (CE) n. 1333/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, relativo agli additivi alimentari;

Visto il decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193, e successive modifiche, concernente attuazione della direttiva 2004/28/CE, recante codice comunitario dei medicinali veterinari, ed in particolare l'allegato I;

Vista la legge 4 febbraio 2005, n. 11, ed in particolare l'art. 13, che consente di attuare con decreto del Ministro competente per materia quelle direttive che recano modalità esecutive e caratteristiche di ordine tecnico di direttive già recepite nell'ordinamento nazionale;

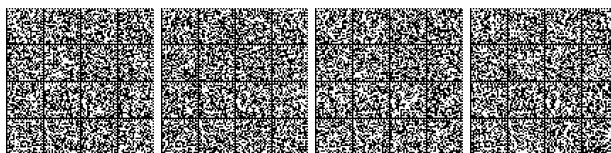
Vista la direttiva 2009/35/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 23 aprile 2009, relativa alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione (rifusione);

Visto il decreto ministeriale 8 novembre 1993, che recepisce la direttiva 91/412/CEE della Commissione, che stabilisce i principi e le linee guida sulle buone prassi di fabbricazione (GMP: Good Manufacturing Practices) dei medicinali per uso veterinario;

Visto il decreto ministeriale 23 luglio 2003, concernente linee guida per la fabbricazione di medicinali veterinari;

Visto il decreto legislativo 2 marzo 2007, n. 50, che attua le direttive 2004/9/CE e 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, concernenti l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL) e il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche;

Visto il decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 116, che attua la direttiva 86/609/CEE del Consiglio, in materia di protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici;

Visto il regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione, e successive modifiche, relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano o per uso veterinario rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro;

Visto il regolamento (CE) n. 1085/2003 della Commissione, e successive modifiche, relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano o per uso veterinario che rientra nel campo d'applicazione del regolamento (CE) n. 2309/93 del Consiglio;

Visto il decreto legislativo 8 luglio 2003, n. 224, che attua la direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, attuazione della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il decreto ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209, regolamento concernente la disciplina degli additivi alimentari consentiti nella preparazione e per la conservazione delle sostanze alimentari in attuazione delle direttive n. 94/34/CE, n. 94/35/CE, n. 94/36/CE, n. 95/2/CE e n. 95/31/CE;

Visto il decreto ministeriale 27 novembre 1996, n. 684, regolamento recante recepimento della direttiva 95/45/CE della Commissione del 26 luglio 1995, riguardante i requisiti di purezza specifici dei coloranti che possono essere aggiunti agli alimenti;

Visto il regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio, che definisce una procedura comunitaria per la determinazione dei limiti massimi di residui di medicinali veterinari negli alimenti di origine animale;

Visto il decreto legislativo 4 aprile 2006, n. 191, concernente attuazione della direttiva 2003/99/CE del Parlamento europeo e del Consiglio sulle misure di sorveglianza delle zoonosi e degli agenti zoonotici;

Visto il decreto ministeriale 23 maggio 2008, recante delega di attribuzioni del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali, per taluni atti di competenza dell'Amministrazione, al Sottosegretario di Stato Onorevole Francesca Martini;

Acquisito il parere della Commissione consultiva del farmaco veterinario;

Decreta:

Art. 1.

1. L'allegato I al decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193, è sostituito dall'allegato al presente decreto.

Art. 2.

1. In relazione a quanto disposto dall'art. 117, quinto comma, della Costituzione e dall'art. 13, comma 2, della legge 4 febbraio 2005, n. 11, le disposizioni del presente decreto riguardanti ambiti di competenza legislativa delle regioni e delle province autonome si applicano, nell'esercizio del potere sostitutivo dello Stato e con carattere di cedevolezza, a decorrere dalla scadenza del termine stabilito per l'attuazione della direttiva oggetto del presente decreto legislativo, nelle regioni e nelle province autonome nelle quali non sia ancora stata adottata la normativa di attuazione regionale o provinciale e perdono comunque efficacia dalla data di entrata in vigore di quest'ultima, fermi restando i principi fondamentali ai sensi dell'art. 117, comma terzo, della Costituzione.

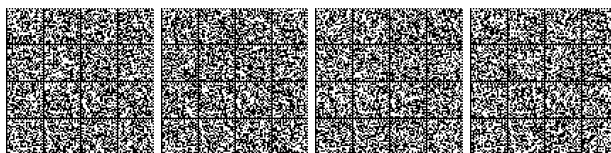
Il presente decreto entra in vigore il giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 5 novembre 2009

p. *Il Ministro Il sottosegretario di Stato:* MARTINI

Registrato alla Corte dei conti il 28 dicembre 2009

Ufficio di controllo preventivo sui Ministeri dei servizi alla persona e dei beni culturali, registro n. 7, foglio n. 222

ALLEGATO I

NORME CHIMICHE, FARMACEUTICHE E ANALITICHE, PROVE DI SICUREZZA E STUDIO DEI RESIDUI, PROVE PRECLINICHE E CLINICHE IN MATERIA DI PROVE EFFETTUATE SUI MEDICINALI VETERINARI

INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI

1. Le informazioni e i documenti da allegare alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli 12, 13, 14, 15, 16 e 17, devono essere presentati in conformità a quanto stabilito nel presente allegato e devono attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea", volume 6 B, Guida ad uso dei richiedenti, Medicinali veterinari, Presentazione e contenuto del dossier.
2. Nella preparazione del dossier allegato alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, i richiedenti devono tenere conto anche dello stato attuale delle conoscenze sui medicinali veterinari e delle linee guida in materia di qualità, sicurezza efficacia dei medicinali veterinari pubblicati dall'Agenzia europea per i medicinali (Agenzia), nonché di altre linee guida comunitarie pubblicate dalla Commissione in vari volumi della raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea".
3. Ai medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica sono applicabili, per quanto riguarda la parte del dossier relativo alla qualità (prove fisico-chimiche, biologiche e microbiologiche), tutte le monografie pertinenti, incluse le monografie generali e i capitoli generali della Farmacopea Europea. Ai medicinali veterinari ad azione immunologica, per quanto attiene alle parti di qualità, sicurezza ed efficacia del dossier, si applicano tutte le monografie, comprese quelle generali, e i capitoli generali della Farmacopea Europea.
4. Il processo di fabbricazione deve essere conforme ai requisiti previsti dal decreto ministeriale 8 novembre 1993, e dal decreto ministeriale 23 luglio 2003, pubblicati dalla Commissione nella raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea", Volume 4.
5. La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione del medicinale veterinario in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al prodotto, ed in particolare tutte le informazioni relative a prove o sperimentazioni incomplete o abbandonate in merito a tale medicinale.
6. Le prove farmacologiche e tossicologiche, nonché lo studio dei residui e le prove di sicurezza, devono essere effettuate conformemente alle disposizioni relative alle buone pratiche di laboratorio di cui al decreto legislativo 2 marzo 2007, n. 50.
7. Gli Stati membri vigilano affinché tutti gli esperimenti sugli animali vengano effettuati conformemente al decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 116.
8. Ai fini del costante controllo della valutazione rischio/beneficio, tutte le nuove informazioni non contenute nella domanda originale e tutte le informazioni di farmacovigilanza devono essere presentate alle autorità competenti. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni modifica al contenuto del dossier deve essere presentata alle autorità competenti conformemente al regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione o al regolamento (CE) n. 1085/2003 della Commissione, per quanto riguarda i medicinali veterinari autorizzati come stabilito dall'articolo 1 dei suddetti regolamenti.

9. La valutazione dei rischi ambientali connessi al rilascio di medicinali veterinari contenenti o consistenti in organismi geneticamente modificati (OGM) ai sensi dell'articolo 3 del decreto legislativo 8 luglio 2003, n. 224, deve figurare nel dossier. Le informazioni sono presentate conformemente alle disposizioni del decreto legislativo 8 luglio 2003, n. 224, e del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, tenendo conto degli orientamenti contenuti nei documenti pubblicati dalla Commissione.
10. Per quanto riguarda le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari destinati a specie animali o a indicazioni che rappresentano settori del mercato più limitati, può essere adottato un approccio più flessibile. In tali casi occorre tener conto delle linee guida e/o dei pareri scientifici pertinenti.

Il presente allegato è diviso in quattro titoli:

Il titolo I descrive i requisiti standard per le domande relative ai medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica.

Il titolo II descrive i requisiti standard per le domande relative ai medicinali veterinari ad azione immunologica.

Il titolo III descrive le tipologie di dossier concernenti l'autorizzazione all'immissione in commercio ed i relativi requisiti.

Il titolo IV descrive i requisiti del dossier per tipologie particolari di medicinali veterinari.

TITOLO I

REQUISITI DEI MEDICINALI VETERINARI DIVERSI DA QUELLI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

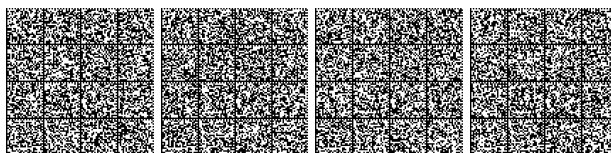
I seguenti requisiti si applicano ai medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica, qualora non siano in contrasto con le disposizioni contenute nel titolo III.

PARTE I

SOMMARIO DEL FASCICOLO

A. DATI AMMINISTRATIVI

Il medicinale veterinario oggetto della domanda è identificato dal suo nome e dal nome della o delle sostanze attive, dal dosaggio, dalla forma farmaceutica, dalla via e dalle modalità di somministrazione [cfr. articolo 12, comma 3, lettera f) del decreto] e da una descrizione della presentazione finale del medicinale, compresi confezionamento, etichettatura e foglietto illustrativo (cfr. articolo 12, comma l, del decreto).

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome ed indirizzo del o dei fabbricanti ed i siti delle diverse fasi di fabbricazione, prove e rilascio (compresi il fabbricante del prodotto finito ed il fabbricante o i fabbricanti delle sostanze attive), ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed i titoli dei fascicoli di cui si compone la domanda ed indicare, eventualmente, i campioni presentati.

Ai dati amministrativi deve essere allegato un documento comprovante l'autorizzazione per la fabbricazione del medicinale veterinario, ai sensi dell'articolo 46 del decreto, unitamente all'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 18 del decreto, approvati dagli Stati membri, ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata o rifiutata una domanda di autorizzazione.

B. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto, secondo le disposizioni dell'articolo 18 del decreto.

Egli presenta inoltre il testo proposto per l'etichettatura del confezionamento primario e dell'imballaggio esterno, in conformità al titolo V del decreto, nonché per il foglietto illustrativo, come prescritto dall'articolo 61 del decreto. Inoltre, il richiedente deve presentare uno o più modelli originali della o delle presentazioni finali del medicinale veterinario in italiano; tali modelli possono essere forniti in bianco e nero e in formato elettronico, previo accordo con l'autorità competente.

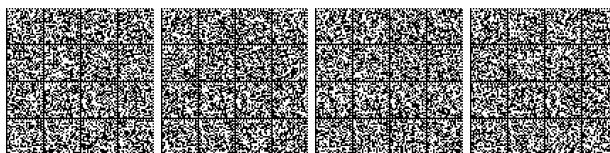
C. RELAZIONI DI ESPERTI

In conformità con l'articolo 12, comma 4, occorre allegare relazioni di esperti circa i risultati delle prove farmaceutiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche), delle prove di sicurezza e degli studi residuali, delle prove precliniche e cliniche, nonché delle prove atte a valutare i rischi che il medicinale veterinario può presentare per l'ambiente.

Ogni relazione viene elaborata in funzione dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione della domanda. Essa contiene una valutazione delle varie prove che costituiscono il fascicolo relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio e affronta tutti i punti utili per la valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicinale veterinario. Essa fornisce risultati dettagliati delle prove effettuate e riferimenti bibliografici precisi.

In appendice occorre allegare un breve riassunto dei dati più importanti, presentati ove possibile sotto forma di tabella o di grafico. Le relazioni di esperti e le appendici devono contenere precisi riferimenti alle informazioni fornite nella documentazione principale.

Le relazioni di esperti devono essere firmate, datate e accompagnate da informazioni circa i titoli, la formazione e l'esperienza professionale dell'autore. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'autore ed il richiedente.

Qualora la sostanza attiva sia stata inclusa in un medicinale ad uso umano autorizzato conformemente ai requisiti dell'allegato I del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, il riassunto globale della qualità previsto dal modulo 2, sezione 2.3, dell'allegato suddetto può, eventualmente, sostituire il riassunto relativo alla documentazione concernente la sostanza attiva.

Qualora l'autorità competente abbia disposto che le informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche/microbiologiche relative al prodotto finito possono essere incluse nel dossier con il formato del "Documento Tecnico Comune" (CTD), la relazione dei risultati delle prove farmaceutiche può essere presentata nel formato del riassunto globale della qualità.

Nel caso di una domanda concernente una specie animale o indicazioni rappresentanti settori di mercato più limitati, è possibile utilizzare il formato del riassunto globale della qualità senza previa autorizzazione delle autorità competenti.

PARTE 2: INFORMAZIONI FARMACEUTICHE (FISICO-CHIMICHE, BIOLOGICHE O MICROBIOLOGICHE) - QUALITÀ

Principi fondamentali e requisiti

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera j), del decreto, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

I dati farmaceutici (fisico-chimici, biologici o microbiologici) includono per la o le sostanze attive e per il medicinale veterinario finito tutte le informazioni riguardanti il processo di fabbricazione, la caratterizzazione e le proprietà, le procedure e i requisiti per il controllo della qualità, la stabilità, nonché una descrizione della composizione, dello sviluppo e della presentazione del medicinale.

Sono applicabili tutte le monografie, comprese le monografie generali e i capitoli generali della Farmacopea Europea o, in loro assenza, della Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro.

Tutte le procedure di prova rispettano i criteri di analisi e di controllo della qualità delle materie prime e del prodotto finito, e tengono conto delle linee guida vigenti e dei requisiti fissati. Occorre presentare i risultati degli studi di convalida.

Tutti i procedimenti di prova devono essere descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti; materiali ed attrezzature speciali eventualmente impiegati devono formare oggetto di una descrizione adeguata, eventualmente corredata di rappresentazione grafica. La composizione dei reattivi di laboratorio deve essere all'occorrenza integrata dall'indicazione del metodo di preparazione. Nel caso di procedimenti di prova già descritti nella Farmacopea Europea, o nella Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento dettagliato alla farmacopea in questione.

Se del caso, devono essere usati materiali di riferimento chimici e biologici della Farmacopea Europea. Qualora si utilizzino altre preparazioni e materiali di riferimento, essi devono essere identificati e descritti dettagliatamente.

Nei casi in cui la sostanza attiva sia stata inclusa in un medicinale per uso umano autorizzato conformemente alle prescrizioni dell'allegato I del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, le informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche/microbiologiche di cui all'allegato I, modulo 3 del suddetto decreto possono, se del caso, sostituire la documentazione relativa alla sostanza attiva o al prodotto finito.

Le informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche/microbiologiche relative alla sostanza attiva o al prodotto finito possono essere incluse nel dossier in formato “Documento Tecnico Comune” (CTD), previo accordo con l'autorità competente.

Nel caso di una domanda riguardante una specie animale o indicazioni che rappresentino settori di mercato più limitati, è possibile utilizzare il formato CTD senza accordo preventivo con le autorità competenti.

A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI

1. Composizione qualitativa

Per “composizione qualitativa” di tutti i componenti del medicinale s'intende la designazione o la descrizione:

— della o delle sostanze attive;

— della composizione degli eccipienti, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, i coadiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.;

— dei costituenti del rivestimento di medicinali, quali capsule, capsule gelatinose ecc., destinati ad essere ingeriti o somministrati in altro modo agli animali;

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il confezionamento primario e, se del caso, quello secondario o, ancora, il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione del medicinale in questione e che sono forniti insieme ad esso.

2. Terminologia usuale

Per “terminologia usuale” impiegata per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 12, comma 3, lettera c) del decreto:

— per i componenti elencati nella Farmacopea Europea o, se non presenti in quest'ultima, nella Ufficiale italiana o di uno Stato membro, la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione;

— per gli altri componenti, la Denominazione Comune Internazionale (DCI) raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, dalla denominazione scientifica esatta; per i componenti privi di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;

— per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice “E” attribuito loro nell’allegato III del decreto ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209.

3. Composizione quantitativa

3.1. Per indicare la “composizione quantitativa” delle sostanze attive del medicinale si deve, secondo la forma farmaceutica, precisare per ogni sostanza attiva il peso o il numero di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume.

Le unità di attività biologica devono essere utilizzate per le sostanze chimicamente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanità ha definito un'unità internazionale di attività biologica, ci si attiene ad essa. Laddove invece non sia stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica devono essere espresse in modo da fornire un'informazione chiara e univoca sull'attività delle sostanze, ricorrendo ove possibile alle unità della Farmacopea Europea.

Ove possibile, l'attività biologica deve essere espressa in unità di peso o di volume. Tali indicazioni debbono essere integrate:

— per i preparati monodose, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuta nel recipiente unitario, tenuto conto, se del caso, del volume utilizzabile dopo ricostituzione;

— per i medicinali che devono essere somministrati a gocce, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuti per goccia o nel numero di gocce corrispondente ad un millilitro o ad un grammo di preparato;

— per gli sciroppi, le emulsioni, i granulati e le altre forme farmaceutiche che devono essere somministrate in quantità misurate, con il peso o le unità di attività biologica di ciascuna sostanza attiva per tali quantità.

3.2. Le sostanze attive presenti allo stato di composti o di derivati sono designate quantitativamente mediante il loro peso globale e, qualora ciò sia necessario o rilevante, mediante il peso della frazione o delle frazioni attive della molecola.

3.3. Per i medicinali veterinari che contengono una sostanza attiva, oggetto per la prima volta di una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, la dichiarazione delle quantità di una sostanza attiva che sia un sale o un idrato deve essere sempre espressa in termini di peso della o delle frazioni attive nella molecola. La descrizione della composizione quantitativa della sostanza attiva presente in tutti i medicinali autorizzati successivamente deve essere dichiarata allo stesso modo.

4. Sviluppo farmaceutico

E’ necessario fornire una spiegazione circa la scelta della composizione, dei componenti, del confezionamento primario, di eventuali imballaggi ulteriori, se del caso dell'imballaggio esterno, della funzione degli eccipienti nel prodotto finito e del metodo di fabbricazione del medesimo. Tale spiegazione deve essere corredata dei dati scientifici raccolti durante la fase di sviluppo farmaceutico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio. Occorre comprovare che le caratteristiche microbiologiche (purezza microbiologica e attività antimicrobica) e le istruzioni d'uso siano adeguate per l'impiego previsto, specificato nel dossier relativo alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

B. DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE

Occorre indicare nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, nonché tutti i siti di produzione o di controllo.

La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera d) del decreto, è redatta in maniera tale da fornire una sintesi adeguata della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa contiene almeno:

— un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica possano aver dato luogo ad alterazioni dei componenti;

— in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle precauzioni adottate per garantire l'omogeneità del prodotto finito;

— la formula effettiva di fabbricazione, con l'indicazione quantitativa di tutte le sostanze impiegate, mentre le quantità degli eccipienti possono essere indicate in modo approssimativo nella misura in cui la forma farmaceutica lo esiga; occorre menzionare le sostanze che scompaiono nel corso della fabbricazione; deve essere indicato e giustificato l'eventuale sovradosaggio compensatore;

— l'indicazione degli stadi della fabbricazione nel corso dei quali sono effettuati i prelievi di campioni al fine di effettuare prove in corso di fabbricazione e le relative specifiche, qualora tali prove appaiano necessarie, sulla base degli altri elementi della documentazione, per il controllo di qualità del prodotto finito;

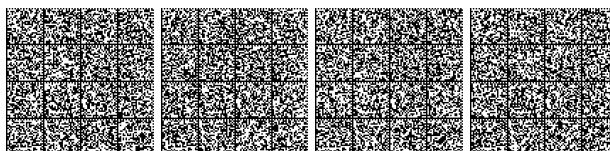
— studi sperimentali di convalida del processo di fabbricazione e, se del caso, un programma di convalida per lotti di produzione;

— per i prodotti sterili, ove vengano utilizzati metodi di sterilizzazione diversi da quelli riportati in farmacopea, una descrizione dettagliata dei processi di sterilizzazione e/o le procedure asettiche utilizzate.

C. CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

1. Requisiti generali

Ai fini del presente paragrafo, per “materie prime” s'intendono tutti i componenti del medicinale veterinario nonché, se necessario, il contenitore, compreso il tipo di chiusura, quali menzionati alla precedente sezione A, punto 1.

Il dossier include le specifiche e le informazioni circa le prove da effettuare per il controllo della qualità di tutti i lotti di materie prime.

Le prove analitiche da eseguire su ciascun lotto di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea, occorre comprovare che le materie prime soddisfino i requisiti di qualità di tale farmacopea.

Ove sia stato rilasciato un certificato di idoneità per una materia prima, una sostanza attiva o un eccipiente, dalla “Direzione Europea per la Qualità dei Medicinali” (EDQM), tale certificato rappresenta il riferimento alla relativa monografia della Farmacopea Europea.

Ove il fabbricante faccia riferimento ad un Certificato di Idoneità egli garantisce per iscritto al richiedente che il processo di produzione non è stato modificato dopo il rilascio del suddetto certificato da parte della sopracitata Direzione.

Al fine di provare la conformità alla specifica definita, occorre presentare un certificato di analisi delle materie prime.

1.1. *Sostanze attive*

Occorre indicare nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella fabbricazione e controllo di una sostanza attiva.

Per una sostanza attiva ben definita, il fabbricante della medesima o il richiedente possono far sì che le informazioni di cui sotto siano trasmesse direttamente alle autorità competenti da parte del fabbricante della sostanza attiva in un documento a parte, denominato “Master File della Sostanza Attiva” (ASMF):

a) la descrizione dettagliata del processo di fabbricazione;

b) la descrizione del controllo di qualità durante la fabbricazione;

c) la descrizione della convalida del processo.

In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della responsabilità di quest’ultimo per il medicinale in questione. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. I documenti e le informazioni a sostegno della domanda di tale modifica vengono forniti alle autorità competenti, come pure al richiedente, qualora essi riguardino la parte di Master File della Sostanza Attiva fornita a quest’ultimo.

Inoltre, in mancanza di un certificato di idoneità per la sostanza attiva, occorre fornire informazioni sul metodo di fabbricazione, sul controllo della qualità e sulle impurezze, come pure prove della struttura molecolare.

1. Le informazioni relative al processo di fabbricazione includono una descrizione del processo di fabbricazione della sostanza attiva che rappresenti l'impegno assunto dal richiedente per la fabbricazione della medesima. Devono essere elencati tutti i materiali di partenza impiegati per fabbricare la o le sostanze attive, indicando con precisione le fasi del processo nelle quali ciascuno di essi viene impiegato. È opportuno fornire

informazioni sulla qualità e sul controllo di tali materiali, nonché informazioni a dimostrazione che essi soddisfino gli standard appropriati al loro uso.

2. Le informazioni sul controllo della qualità descrivono le prove (compresi i criteri di accettazione) effettuate in ogni fase critica, informazioni sulla qualità e il controllo dei prodotti intermedi, la convalida del processo e/o studi di valutazione, se del caso. Tra le informazioni figurano inoltre dati di convalida dei metodi di analisi applicati alla sostanza attiva, se del caso.

3. Le informazioni sulle impurezze indicano le impurezze potenziali nonché i livelli e la natura di quelle rilevate. Tali informazioni contengono inoltre, se del caso, dati sulla sicurezza di tali impurezze.

4. Per i medicinali veterinari biotecnologici, la dimostrazione della struttura molecolare include lo schema della sequenza degli amminoacidi e la massa molecolare relativa.

1.1.1. Sostanze attive descritte nelle farmacopee

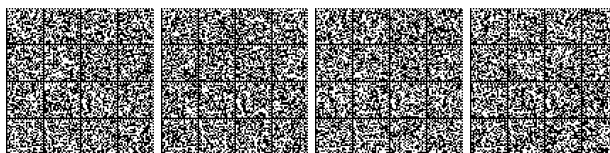
Le monografie generali e specifiche della Farmacopea Europea sono applicabili a tutte le sostanze attive incluse nella stessa.

La conformità dei componenti alle prescrizioni della Farmacopea Europea, o della Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 12, comma 3, lettera i) del decreto. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi e delle procedure può essere sostituita, in ogni sezione pertinente, dal riferimento appropriato alla farmacopea di cui trattasi.

Qualora la specifica contenuta in una monografia della Farmacopea Europea, o della Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità della sostanza, le autorità competenti possono esigere più adeguate specifiche dal richiedente, ad esempio, limiti per impurezze specifiche con procedure di prova convalidate.

Le autorità competenti informano le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce alle autorità di tale farmacopea i particolari della presunta insufficienza e delle specifiche supplementari applicate.

In mancanza di una monografia nella Farmacopea Europea per una sostanza attiva, che è invece descritta nella Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro, può essere utilizzata tale monografia.

Qualora una sostanza attiva non sia descritta né nella Farmacopea Europea né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo, ove ne sia comprovata l'adeguatezza; in questi casi, il richiedente trasmette una copia della monografia accompagnata, se del caso, da una traduzione. Occorre presentare dati che consentano di dimostrare l'adeguatezza della monografia per controllare in modo appropriato la qualità della sostanza attiva.

1.1.2. S o s t a n z e a t t i v e n o n d e s c r i t t e i n u n a f a r m a c o p e a

I componenti che non sono elencati in alcuna farmacopea devono formare oggetto di una monografia comprendente i seguenti punti:

a) la denominazione del componente, conforme ai requisiti fissati alla Sezione A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici;

b) la definizione della sostanza redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea Europea deve essere corredata di tutti i dati esplicativi necessari e specialmente di quelli relativi alla struttura molecolare. Nel caso di sostanze che possono venire descritte soltanto riferendosi al loro metodo di fabbricazione, la descrizione deve contenere particolari sufficienti a caratterizzare una sostanza avente qualità costante;

c) i metodi di identificazione possono essere descritti come tecniche complete, quali sono state applicate in occasione della produzione della sostanza, e in prove che devono essere effettuate routinariamente;

d) le prove di purezza devono essere descritte in funzione di ogni singola impurezza potenziale, in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se del caso, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla stabilità del medicinale o alterare i risultati analitici;

e) le prove e i limiti utilizzati per controllare i parametri principali del prodotto finito, quali ad esempio la dimensione delle particelle e la sterilità, devono essere descritti e i metodi convalidati, se del caso.

f) per quanto riguarda i prodotti complessi di origine vegetale o animale, si deve distinguere il caso in cui azioni farmacologiche multiple esigano un controllo chimico, fisico o biologico dei principali componenti, dal caso di prodotti contenenti uno o più gruppi di principi di attività analoga, per i quali si può ammettere un metodo globale di dosaggio.

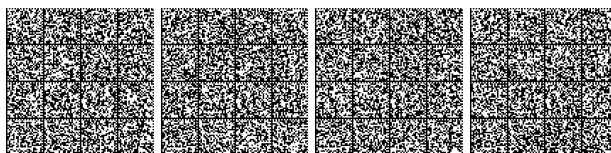
Questi dati dimostrano che la serie di procedure analitiche proposta è sufficiente a controllare la qualità della sostanza attiva proveniente da una fonte definita.

1.1.3. C a r a t t e r i s t i c h e f i s i c o - c h i m i c h e i n g r a d o d i m o d i f i c a r e l a b i o d i s p o n i b i l i t à

Le seguenti informazioni, riguardanti sostanze attive descritte o meno nelle farmacopee, vengono fornite come elementi della descrizione generale delle stesse, ove condizionino la biodisponibilità del medicinale:

— forma cristallina e valori di solubilità;

— dimensioni delle particelle, laddove appropriato dopo polverizzazione;

— stato di idratazione;

— coefficiente di ripartizione olio/acqua;

— valori pK/pH.

Le prime tre informazioni non riguardano le sostanze usate esclusivamente in soluzione.

1.2. *Eccipienti*

Le monografie generali e specifiche della Farmacopea Europea sono applicabili a tutte le sostanze presenti nella farmacopea stessa.

Gli eccipienti sono conformi ai requisiti della specifica monografia della Farmacopea Europea. In mancanza di tale monografia, è possibile far riferimento alla Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro. In mancanza di tale monografia è possibile far riferimento alla farmacopea di un paese terzo. In questo caso occorre comprovare la conformità di tale monografia. Se del caso, analisi supplementari destinate a controllare parametri quali la dimensione delle particelle, la sterilità e i solventi residui possono completare i requisiti della monografia. In assenza di una monografia di farmacopea devono essere proposte e giustificate adeguate specifiche. Occorre rispettare i requisiti definiti dalle specifiche, quali descritte nella sezione 1.1.2 [lettere da a) a e)] relativamente alle sostanze attive. Devono essere presentati i metodi proposti e i relativi dati di convalida.

Le sostanze coloranti destinate ad essere incluse nei medicinali veterinari sono quelle di cui all'allegato III del decreto ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209, ad eccezione di alcuni medicinali ad uso topico, ad esempio collari antiparassitari e placche auricolari, nei quali l'uso di sostanze coloranti è giustificato. Esse devono soddisfare i criteri di purezza di cui al decreto ministeriale 27 novembre 1996, n. 684.

Per i nuovi eccipienti, cioè gli eccipienti utilizzati per la prima volta in un medicinale veterinario o per una nuova via di somministrazione, occorre fornire informazioni complete sulla fabbricazione, la caratterizzazione e i controlli, con riferimenti ai dati di supporto sulla sicurezza, clinici e non clinici.

1.3. *Contenitori e sistemi di chiusura del recipiente*

1.3.1. Sostanza attiva

Occorre fornire informazioni sul contenitore e sul sistema di chiusura della sostanza attiva. Il livello di informazioni richiesto è determinato dallo stato fisico (liquido, solido) della sostanza attiva.

1.3.2. Prodotto finito

Occorre fornire per il prodotto finito informazioni sul contenitore e sul sistema di chiusura. Il livello di informazioni richiesto è determinato dalla via di somministrazione del medicinale e dallo stato fisico (liquido, solido) della forma farmaceutica.

I materiali di confezionamento sono conformi ai requisiti dell'adeguata monografia della Farmacopea Europea. In mancanza di tale monografia, è possibile far riferimento alla Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro. In assenza di una tale monografia, è

possibile far riferimento alla farmacopea di un paese terzo. In questo caso occorre dimostrare la conformità di tale monografia.

In assenza di qualsiasi monografia inclusa in una farmacopea, devono essere proposte e giustificate adeguate specifiche per i materiali di confezionamento.

Occorre presentare dati scientifici circa la scelta e la conformità del materiale di confezionamento.

Per i nuovi materiali di confezionamento in contatto con il prodotto, occorre presentare informazioni sulla loro composizione, fabbricazione e sicurezza.

Occorre presentare specifiche e, se del caso, caratteristiche di funzionamento per qualsiasi dispositivo di dosaggio o di somministrazione fornito con il medicinale.

1.4. *Sostanze di origine biologica*

Qualora nella produzione dei medicinali veterinari siano utilizzate sostanze di origine biologica quali microrganismi, tessuti di origine vegetale o animale, cellule o liquidi (compreso il sangue) di origine umana o animale e costrutti cellulari biotecnologici, l'origine e la storia delle materie prime deve essere descritta e documentata.

La descrizione delle materie prime comprende il metodo di fabbricazione, i procedimenti di purificazione/inattivazione con la relativa convalida e tutti i metodi di controllo in fase di fabbricazione destinati a garantire la qualità, la sicurezza e la riproducibilità da lotto a lotto del prodotto finito.

In caso di utilizzazione di banche di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non si sono modificate nel corso dei passaggi effettuati in fase di produzione e successivamente.

È necessario effettuare prove per rilevare la presenza di agenti estranei nelle semenze nelle banche di cellule e nelle miscele di sieri e, nei limiti del possibile, nei materiali dai quali sono stati ottenuti.

Quando sono utilizzate materie prime di origine animale o umana, occorre descrivere le misure utilizzate per garantire l'assenza di agenti potenzialmente patogeni.

Se la presenza di agenti estranei potenzialmente patogeni è inevitabile, il materiale corrispondente può essere utilizzato soltanto se la lavorazione successiva garantisce l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti. I relativi processi devono essere convalidati.

È necessario fornire una documentazione che dimostri che le semenze, le semenze cellulari, i lotti di siero e le altre materie derivanti da specie animali rilevanti ai fini della trasmissione delle TSE, sono conformi alla linea guida concernente "Principi informatori per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso umano o veterinario", come pure alla relativa monografia della Farmacopea Europea. La conformità può essere dimostrata presentando un certificato di conformità alla monografia pertinente della Farmacopea Europea, rilasciato dalla Direzione Europea per la Qualità dei Medicinali (EDQM).

D. CONTROLLI SUI PRODOTTI INTERMEDI DELLA FABBRICAZIONE

Il dossier deve contenere le informazioni che si riferiscono ai controlli del prodotto che possono essere effettuati nelle fasi intermedie della fabbricazione, allo scopo di accertare la coerenza delle caratteristiche tecniche e del processo produttivo.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità del medicinale veterinario alla composizione dichiarata quando il richiedente ha presentato, in via eccezionale, un metodo di prova del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutte le sostanze attive (o degli eccipienti ove questi debbano possedere gli stessi requisiti fissati per le sostanze attive).

Ciò vale anche quando i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualità del prodotto finito, soprattutto se il medicinale è essenzialmente definito dal suo processo di fabbricazione.

Qualora un prodotto intermedio possa essere conservato prima di una trasformazione ulteriore o di un assemblaggio primario, occorre definire, in base ai dati ottenuti dagli studi di stabilità, un periodo di validità per il prodotto intermedio.

E. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

Ai fini del controllo del prodotto finito, per lotto di fabbricazione di un medicinale finito si intende l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale di materiale e che sono state sottoposte alla stessa serie di operazioni di fabbricazione e/o di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unità fabbricate in un periodo di tempo determinato.

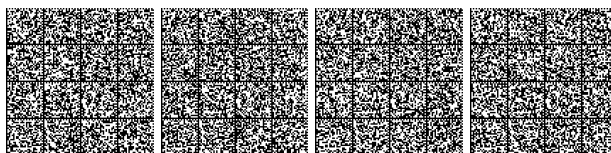
Il dossier presentato a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni lotto di prodotto finito. Esso deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate routinariamente. Occorre indicare le specifiche al rilascio.

Il dossier deve contenere le informazioni che si riferiscono ai controlli del prodotto finito al rilascio. Esse sono fornite in conformità alle seguenti prescrizioni.

Le disposizioni delle monografie e i capitoli generali della Farmacopea Europea o, in mancanza, della Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro, si applicano a tutti i prodotti in essa contenuti.

Se per le procedure di controllo sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nelle relative monografie e nei capitoli generali della Farmacopea Europea o, in mancanza, nella Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro, tale scelta deve essere giustificata, e occorre dimostrare che il prodotto finito soddisfi, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica.

1. Caratteristiche generali del prodotto finito

Alcuni controlli delle caratteristiche generali di un medicinale devono essere inclusi obbligatoriamente tra le prove da effettuare sul prodotto finito. Tali controlli riguardano, se

del caso, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche o microbiologiche, le proprietà organolettiche, le caratteristiche fisico-chimiche come densità, pH, indice di rifrazione. Per ognuna di tali caratteristiche il richiedente deve definire, in ciascun caso particolare, standard e limiti di accettabilità.

Le condizioni delle prove, le strutture ed apparecchiature impiegate, nonché gli standard, sono descritti dettagliatamente qualora non figurino nella Farmacopea Europea o in quella nazionale degli Stati membri; lo stesso vale nel caso in cui non siano applicabili i metodi previsti dalle suddette farmacopee.

Inoltre, le forme farmaceutiche solide da somministrare per via orale sono sottoposte a studi in vitro riguardanti il rilascio e la velocità di dissoluzione della o delle sostanze attive, salvo debita giustificazione. Tali studi sono effettuati anche nel caso di somministrazione per altra via, se le autorità competenti dello Stato membro interessato lo ritengano necessario.

2. Identificazione e dosaggio della o delle sostanze attive

L'identificazione e il dosaggio della o delle sostanze attive devono essere eseguiti su un campione rappresentativo del lotto di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose analizzate individualmente.

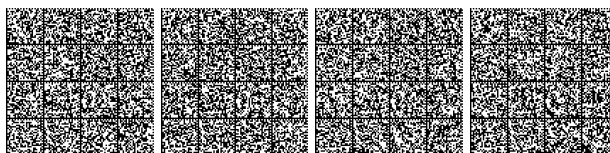
Salvo giustificato motivo, al momento della fabbricazione le tolleranze massime in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito non possono superare il ± 5 %.

In base alle prove di stabilità, il fabbricante deve proporre e giustificare i limiti di tolleranza massima in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito per tutto il periodo di validità proposto.

In alcuni casi riguardanti miscele particolarmente complesse nelle quali, ai fini del dosaggio delle sostanze attive presenti in numero elevato o in piccole quantità, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni lotto di fabbricazione, è consentito che una o più sostanze attive non siano dosate nel prodotto finito, a condizione che tali dosaggi vengano effettuati su fasi intermedie del processo di fabbricazione. Questa tecnica semplificata può non essere estesa alla caratterizzazione delle suddette sostanze. Essa viene integrata da un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle autorità competenti di verificare la conformità alle specifiche del medicinale posto in commercio.

Se i metodi fisico-chimici non forniscono adeguate informazioni sulla qualità del prodotto, è obbligatoria una titolazione biologica in vitro o in vivo. Se possibile, tale prova deve comprendere materiali di riferimento e analisi statistiche che consentano di calcolare i limiti di confidenza. Nel caso in cui le prove non possano essere eseguite sul prodotto finito, esse possono essere effettuate in una fase intermedia del processo di fabbricazione, quanto più vicina possibile al termine del processo stesso.

Ove avvenga una degradazione durante la fabbricazione del prodotto finito, occorre indicare i livelli massimi accettabili in prodotti di degradazione singoli e totali, immediatamente dopo la fabbricazione.

Qualora dalle indicazioni fornite nella sezione B risulti che nella fabbricazione del medicinale è utilizzato un notevole sovradosaggio di una sostanza attiva o i dati di stabilità dimostrino che il dosaggio della medesima decresce durante la conservazione, la descrizione

dei metodi di controllo del prodotto finito deve comprendere, se del caso, l'analisi chimica e, se necessario, l'analisi farmaco-tossicologica della degradazione subita da tale sostanza, con eventuale caratterizzazione e/o dosaggio dei prodotti di degradazione.

3. Identificazione e dosaggio degli eccipienti

Sono obbligatorie una prova di identificazione ed una prova per verificare il limite massimo e minimo per ogni agente conservante antimicrobico e qualsiasi eccipiente suscettibile di agire sulla biodisponibilità della sostanza attiva, a meno che quest'ultima non sia garantita da altre prove adeguate. Sono altresì obbligatorie una prova di identificazione e una prova per verificare il limite massimo per qualsiasi antiossidante e per qualsiasi eccipiente che potrebbe influire sfavorevolmente sulle funzioni organiche; gli antiossidanti sono inoltre sottoposti a una prova per verificare il limite minimo al momento del rilascio.

4. Prove di sicurezza

Indipendentemente dalle prove farmaco-tossicologiche i cui risultati sono presentati unitamente alla richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, nel dossier devono figurare i controlli di sicurezza relativi alla sterilità ed alle endotossine batteriche, in tutti i casi in cui detti controlli sono effettuati routinariamente per verificare la qualità del prodotto.

F. PROVE DI STABILITÀ

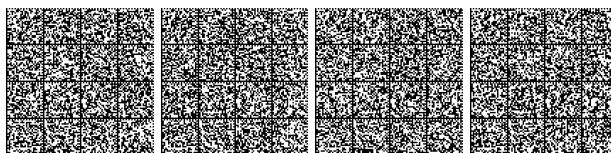
1. Sostanza o sostanze attive

Occorre definire un periodo di ri-controllo (re-test) e le condizioni di conservazione della sostanza attiva, tranne quando tale sostanza sia oggetto di una specifica monografia nella Farmacopea Europea e il fabbricante del prodotto finito sottoponga la sostanza attiva a un riesame completo immediatamente prima della sua utilizzazione nella fabbricazione del medicinale.

Il periodo di ri-controllo (re-test) definito e le condizioni di conservazione devono essere supportate da studi di stabilità. È necessario presentare gli studi di stabilità realizzati, i protocolli utilizzati, le procedure analitiche applicate e la loro convalida, unitamente ai risultati dettagliati ottenuti. Occorre fornire un riassunto del protocollo degli studi di stabilità programmati, e l'impegno all'esecuzione degli studi di stabilità e alla presentazione dei risultati ottenuti.

Peraltro, quando esista per la sostanza attiva proveniente dalla fonte proposta un Certificato di Conformità e quest'ultimo preveda un periodo di ri-controllo (re-test) e stabilisca le condizioni di conservazione, i dati di stabilità della sostanza attiva provenienti da tale fonte non sono più richiesti.

2. Prodotto finito

Il richiedente deve descrivere gli studi che hanno permesso di determinare il periodo di validità, le condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche proposte al termine del periodo di validità.

Occorre presentare gli studi di stabilità eseguiti, i protocolli utilizzati, le procedure analitiche applicate e la loro convalida, insieme ai risultati dettagliati ottenuti.

Se il prodotto finito deve essere ricostituito o diluito prima di essere somministrato, è necessario specificare il periodo di validità proposto e le specifiche per il prodotto ricostituito/diluito, insieme con i relativi dati di stabilità.

In caso di recipienti multidose è necessario, se del caso, fornire dati di stabilità in uso onde giustificare il periodo di validità del prodotto in seguito all'apertura iniziale del recipiente (prelievo della prima dose).

Qualora un prodotto finito possa dar luogo a prodotti di degradazione, il richiedente li segnala e fornisce i metodi di caratterizzazione e di analisi.

Le conclusioni devono comprendere i risultati dell'analisi che dimostrino il periodo di validità proposta e, se del caso, la validità "in uso" alle condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche del prodotto finito alla scadenza della validità, ferme restando le condizioni di conservazione raccomandate.

Occorre specificare i limiti massimi di accettabilità per i prodotti di degradazione individuali e totali alla scadenza della validità.

È necessario presentare uno studio sull'interazione tra medicinale e recipiente in tutti i casi in cui si prevede il rischio di tale interazione e specialmente quando si tratta di preparazioni iniettabili.

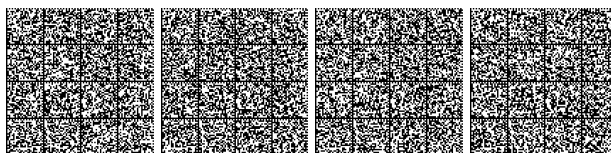
Occorre fornire un riassunto del protocollo degli studi di stabilità programmati e l'impegno assunto in merito all'esecuzione degli studi di stabilità e alla presentazione dei risultati ottenuti.

G. ALTRE INFORMAZIONI

Nel dossier possono essere incluse le informazioni relative alla qualità del medicinale veterinario non contemplate dalle sezioni precedenti.

Nel caso di premiscele per alimenti medicamentosi (prodotti destinati ad essere incorporati in mangimi medicati), occorre fornire informazioni circa i tassi di inclusione, le modalità di incorporazione, l'omogeneità, la compatibilità e la stabilità dei mangimi nonché la durata di conservazione proposta. Occorre anche fornire una specifica per i mangimi medicati fabbricati a partire da tali premiscele, conformemente alle modalità di impiego raccomandate.

PARTE 3: PROVE DI SICUREZZA E STUDIO DEI RESIDUI

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera j), punti 2) e 4), devono essere forniti in conformità alle seguenti prescrizioni.

A. Prove di sicurezza

CAPO I: ESECUZIONE DELLE PROVE

Le prove di sicurezza devono mettere in evidenza:

a) la potenziale tossicità del medicinale e i suoi eventuali effetti dannosi o indesiderabili alle condizioni d'impiego previste negli animali, effetti che devono essere valutati in funzione della gravità dello stato patologico considerato;

b) i potenziali effetti dannosi sull'uomo dei residui del medicinale presenti negli alimenti ottenuti da animali trattati e gli inconvenienti che tali residui possono creare per la trasformazione industriale degli alimenti;

c) i potenziali rischi che l'esposizione al medicinale comporta per l'uomo, ad esempio durante la somministrazione del prodotto all'animale;

d) i potenziali rischi che l'impiego del medicinale comporta per l'ambiente.

Tutti i risultati devono essere attendibili e convalidati. A questo scopo, ove opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici, sia nella predisposizione di metodi sperimentali, sia nella valutazione dei risultati. Inoltre è necessario fornire informazioni circa la possibilità di usare il prodotto in terapia e circa i rischi connessi con il suo impiego.

In alcuni casi, se i residui sono rappresentati dai metaboliti del composto originario, può essere necessario testare questi ultimi.

Un eccipiente che sia usato per la prima volta in campo farmaceutico deve essere trattato come una sostanza attiva.

1. **Identificazione precisa del prodotto e della o delle sue sostanze attive**

— denominazione internazionale non brevettata (INN) ;

— denominazione dell'Unione internazionale di chimica pura e applicata (IUPAC) ;

— numero del Chemical Abstracts Service (CAS);

— classificazione terapeutica, farmacologica e chimica;

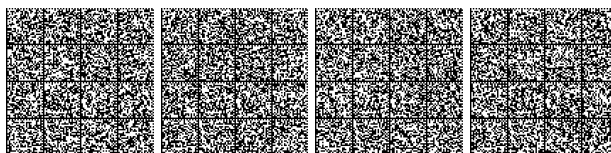
— sinonimi e abbreviazioni;

— formula di struttura;

— formula molecolare;

— peso molecolare;

— grado d'impurezza;

— composizione qualitativa e quantitativa delle impurezze;

— descrizione delle proprietà fisiche;

— punto di fusione;

— punto di ebollizione;

— pressione di vapore;

— solubilità in acqua e in solventi organici espressa in g/l, indicando la temperatura;

— densità;

— spettri di rifrazione, rotazione, ecc.;

— formulazione del prodotto.

2. Farmacologia

Gli studi farmacologici sono estremamente importanti per chiarire i processi attraverso i quali il medicinale produce il suo effetto terapeutico; pertanto tali studi eseguiti sulle specie animali da laboratorio e sulle specie animali cui è destinato il medicinale, devono essere trattati nella parte 4.

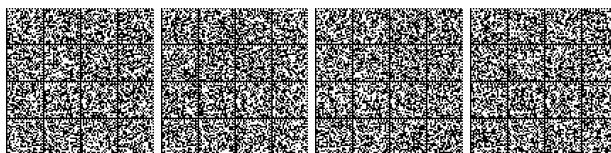
Tuttavia, essi servono anche a spiegare i fenomeni tossicologici. Inoltre, se un medicinale produce effetti farmacologici in assenza di effetti tossici o a dosi inferiori a quelle richieste per provocare la tossicità, tali effetti farmacologici devono essere presi in considerazione durante la valutazione della sicurezza del medicinale.

Pertanto, la documentazione sulla sicurezza deve essere sempre preceduta dai dati relativi alle prove farmacologiche eseguite su animali da laboratorio e da tutte le osservazioni ottenute durante le prove cliniche sull'animale di destinazione.

2.1. Farmacodinamica

Occorre fornire informazioni sul meccanismo d'azione della o delle sostanze attive, come pure informazioni sugli effetti farmacodinamici primari e secondari, onde consentire di comprendere meglio eventuali effetti avversi osservati negli studi clinici realizzati sugli animali di destinazione.

2.2. Farmacocinetica

Occorre fornire dati sul destino della sostanza attiva e dei suoi metaboliti nelle specie utilizzate per gli studi tossicologici, con particolare riferimento all'assorbimento, alla distribuzione, al metabolismo e all'escrezione di tali sostanze (ADME). I risultati devono essere correlati ai risultati sul rapporto dose/effetto degli studi farmacologici e tossicologici, al fine di determinare gli adeguati livelli di esposizione. Un confronto con i dati farmacocinetici ottenuti negli studi realizzati sulle specie di destinazione (parte 4, capo I, sezione A.2), devono essere inclusi nella parte 4 al fine di valutare la pertinenza dei risultati ottenuti negli studi tossicologici con la tossicità per le specie di destinazione.

3. **Tossicologia**

La documentazione tossicologica deve essere conforme alle indicazioni pubblicate dall'Agenzia sull'approccio generale alle prove ed alle linee guida per gli studi specifici. Queste riguardano:

1) prove di base richieste per tutti i nuovi medicinali veterinari da utilizzare su animali destinati alla produzione di alimenti per il consumo umano, al fine di valutare la sicurezza dei residui presenti negli stessi;

2) prove supplementari eventualmente necessarie al fine di evidenziare aspetti tossicologici specifici per motivazioni, ad esempio associate alla struttura, alla classe e al meccanismo d'azione della o delle sostanze attive;

3) prove speciali atte a contribuire all'interpretazione dei dati ottenuti con le prove di base o con le prove supplementari.

Gli studi sono svolti sulla o sulle sostanze attive e non sul prodotto formulato. Ove questi ultimi siano necessari, si segue quanto precisato di seguito.

3.1. Tossicità per somministrazione unica

Le prove di tossicità per somministrazione unica servono a prevedere:

— i possibili effetti di un sovradosaggio nelle specie di destinazione;

— i possibili effetti della somministrazione accidentale all'uomo;

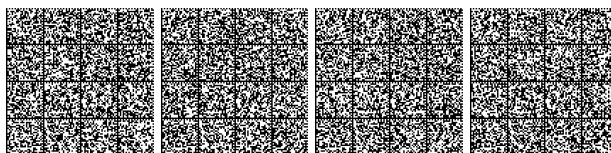
— le dosi da impiegare nelle prove di tossicità a dosi ripetute.

Tali studi dovrebbero evidenziare gli effetti della tossicità acuta della sostanza nonché il periodo di tempo necessario alla loro manifestazione e remissione.

Gli studi da svolgere devono essere selezionati al fine di fornire informazioni sulla sicurezza degli utilizzatori; ad esempio, se è previsto che l'uomo possa essere esposto a quantità non trascurabili di medicinale, per inalazione o per contatto con la pelle, queste fasi devono essere studiate.

3.2. Tossicità per somministrazioni ripetute

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a far comparire le alterazioni funzionali e/o patologiche conseguenti alla somministrazione ripetuta della sostanza attiva o dell'associazione di sostanze attive in esame ed a stabilire come la comparsa di tali alterazioni sia correlata al dosaggio.

In caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari destinati esclusivamente ad animali che non producono alimenti, è sufficiente in genere effettuare uno studio di tossicità per somministrazione ripetuta su una sola specie di animale da laboratorio. Tale studio può essere sostituito da un altro studio sulla specie di destinazione. La frequenza

e la via di somministrazione nonché la durata della prova devono essere scelte in funzione delle condizioni di uso clinico proposte. Lo sperimentatore deve giustificare la durata della sperimentazione nonché le dosi scelte.

Nel caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, le prove di tossicità per somministrazione ripetuta (90 giorni) devono essere effettuate su una specie di roditori e su una specie di non roditori, al fine di individuare gli organi bersaglio, gli obiettivi degli studi tossicologici, e di determinare, ove necessario, le specie più appropriate e le dosi da utilizzare per le eventuali prove di tossicità cronica.

Lo sperimentatore deve giustificare la scelta delle specie, tenendo conto dei dati disponibili circa la metabolizzazione del farmaco negli animali e nell'uomo. La sostanza in esame deve essere somministrata per via orale. Lo sperimentatore deve inoltre giustificare chiaramente la via e la frequenza delle somministrazioni nonché la durata dello studio.

La dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da mettere in luce effetti tossici; la dose più bassa non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

La valutazione degli effetti tossici deve essere fatta considerando aspetti comportamentali, dell'accrescimento, delle prove ematologiche e funzionali, specie quelle relative agli organi escretori, nonché in base ai risultati autoptici e dei relativi dati istologici. La scelta e l'ampiezza di ciascun gruppo di prove dipendono dalla specie animale utilizzata e dallo stato delle conoscenze scientifiche.

Nel caso di associazioni nuove di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni del presente decreto, le prove per somministrazioni ripetute possono, su giustificazione dello sperimentatore, essere semplificate in modo adeguato, salvo il caso in cui test tossicologici abbiano messo in evidenza fenomeni di potenziamento o nuovi effetti tossici.

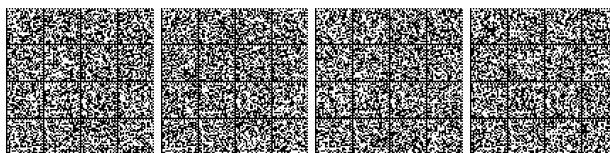
3.3. Tolleranza nelle specie di destinazione

Deve essere fornito un riassunto di tutti i sintomi d'intolleranza osservati durante le prove effettuate, preferibilmente con la formulazione finale, sugli animali di destinazione conformemente ai requisiti di cui alla parte 4, capo 1, sezione B, specificando il tipo di prova, la dose a cui si è manifestata l'intolleranza nonché la specie e la razza in esame. Vanno inoltre indicate tutte le alterazioni funzionali non previste. Nella parte 4 vanno inclusi i rapporti completi di tali studi.

3.4. Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

3.4.1. Studi sulla funzionalità riproduttiva

Scopo dello studio è di evidenziare eventuali alterazioni della funzione riproduttiva maschile o femminile o eventuali effetti nocivi ravvisabili sulla prole conseguenti alla somministrazione del medicinale o della sostanza in esame.

In caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, l'esame della funzione riproduttiva deve essere effettuato in uno studio della riproduzione su più generazioni, al fine di rilevare eventuali effetti sulla riproduzione dei mammiferi. Si fa riferimento ad effetti riguardanti la fertilità maschile e

femminile, l'accoppiamento, il concepimento, l'impianto, la capacità di portare a termine la gravidanza, il parto, l'allattamento, la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo della progenie dalla nascita allo svezzamento, la maturità sessuale e l'ulteriore funzionalità riproduttiva della progenie in età adulta. Si devono utilizzare almeno tre livelli di dose. La dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da mettere in luce effetti tossici; il dosaggio minimo non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

3.4.2. Studio della tossicità dello sviluppo

Nel caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, occorre eseguire prove sulla tossicità dello sviluppo. Tali prove mirano a rilevare eventuali effetti avversi ravvisabili sulla femmina in gravidanza e sullo sviluppo dell'embrione e del feto in seguito all'esposizione della madre, dal momento dell'impianto e per tutta la gestazione fino al giorno precedente la presunta data di nascita. Questi effetti avversi includono una tossicità aumentata rispetto a quella osservata in femmine non gravide: morte embrio-fetale, crescita fetale alterata e modifiche strutturali del feto. È richiesto uno studio di tossicità dello sviluppo nei ratti. A seconda dei risultati, potrebbe essere necessario uno studio su una seconda specie, conformemente alle linee guida vigenti.

Nel caso di sostanze farmacologicamente attive o di medicinali veterinari destinati ad animali che non producono alimenti, occorre eseguire uno studio della tossicità dello sviluppo in almeno una specie, che può essere la specie di destinazione, se il prodotto sarà utilizzato su femmine eventualmente impiegate per la riproduzione. Peraltro, qualora l'impiego del medicinale comporti un'esposizione significativa degli utilizzatori, si devono svolgere studi standard di tossicità dello sviluppo nei ratti.

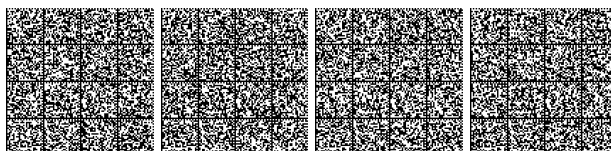
3.5. *Genotossicità*

Devono essere eseguite prove sul potenziale genotossico, al fine di individuare le alterazioni che una sostanza potrebbe provocare nel materiale genetico delle cellule. È indispensabile valutare le proprietà genotossiche di qualsiasi sostanza destinata ad essere inclusa per la prima volta in un medicinale.

Un gruppo standard di studi relativi alla genotossicità in vitro e in vivo deve essere in genere effettuato per la o le sostanze attive, conformemente alle linee guida vigenti. In taluni casi può essere inoltre necessario studiare uno o più metaboliti presenti come residui negli alimenti.

3.6. *Cancerogenicità*

La decisione di effettuare o meno studi sulla cancerogenicità deve basarsi sui risultati degli studi di genotossicità, sui rapporti struttura-attività e sulle conclusioni degli studi di tossicità sistemica che potrebbero essere rilevanti negli studi a lungo termine per le lesioni neoplastiche.

Si deve tener conto di qualsiasi meccanismo di tossicità specie-specifico conosciuto, nonché di qualsiasi differenza di metabolismo tra le specie utilizzate per le prove, le specie di destinazione e gli esseri umani.

Ove siano necessarie prove di cancerogenicità, sono in genere necessari uno studio di due anni sui ratti e uno studio di diciotto mesi sui topi. Con una giustificazione scientifica adeguata, è possibile svolgere studi di cancerogenicità su una sola specie di roditori, preferibilmente sui ratti.

3.7. *Deroghe*

Nel caso di un medicinale destinato ad uso topico, si deve studiarne l'assorbimento sistemico nelle specie di destinazione. Qualora sia dimostrato che tale assorbimento è trascurabile si possono eliminare le prove di tossicità per somministrazioni ripetute, le prove di tossicità riproduttiva e le prove del potere cancerogeno, a meno che:

— nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista l'ingestione orale del medicinale da parte dell'animale;

oppure

— nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista un'esposizione dell'utilizzatore del medicinale per altre vie di somministrazione, oltre alla via cutanea;

oppure

— la sostanza attiva o i metaboliti possono passare negli alimenti ottenuti da un animale trattato.

4. **Altri requisiti**

4.1. *Studi speciali*

Per gruppi particolari di sostanze, o se gli effetti osservati durante gli studi di tossicità per somministrazione ripetuta su animali comprendono alterazioni che indicano, ad esempio, un'immunotossicità, una neurotossicità o una disfunzione endocrina, sono necessarie prove supplementari, ad esempio studi di sensibilizzazione o prove di neurotossicità ritardata.
A seconda della natura del medicinale, può rivelarsi necessario condurre studi supplementari per valutare il meccanismo di base dell'effetto tossico o del potenziale di irritazione. Tali studi devono essere in genere condotti con la formulazione finale.

All'atto di elaborare tali studi o di valutarne i risultati, occorre tener conto dello stato delle conoscenze scientifiche o delle linee guida vigenti.

4.2. *Proprietà microbiologiche dei residui*

4.2.1. Potenziali effetti sulla flora intestinale dell'uomo

Deve essere valutato il rischio microbiologico potenziale presentato dai residui di prodotti antimicrobici per la flora intestinale dell'uomo, tenendo conto delle linee guida vigenti.

4.2.2. Potenziali effetti sui microrganismi utilizzati nella trasformazione industriale degli alimenti.

In taluni casi, può essere necessario effettuare prove per determinare se i residui microbiologicamente attivi possano interferire nei processi tecnologici utilizzati per la trasformazione industriale degli alimenti.

4.3. *Osservazioni sull'uomo*

È necessario indicare se le sostanze farmacologicamente attive componenti del medicinale veterinario sono utilizzate come farmaci in terapia umana; in caso affermativo, si dovrebbe presentare una relazione di tutti gli effetti osservati nell'uomo (comprese le reazioni avverse) indicandone la causa, al fine di facilitare la valutazione della sicurezza del medicinale veterinario, tenendo conto eventualmente dei risultati degli studi pubblicati; qualora i costituenti del medicinale veterinario non siano usati o non siano più stati usati come medicinali in terapia umana, se ne devono indicare i motivi.

4.4. *Sviluppo della resistenza*

Nel caso di medicinali veterinari, devono essere forniti dati relativi alla potenziale comparsa di batteri resistenti che possono avere ripercussioni sulla salute umana. Il meccanismo di sviluppo di tale resistenza è particolarmente importante. Se necessario, devono essere proposte misure atte a limitare lo sviluppo di una resistenza connessa all'impiego previsto del medicinale veterinario.

Nell'ambito di un impiego clinico del medicinale la resistenza deve essere riportata conformemente alla parte 4. In tal caso, deve essere fornito un riferimento incrociato ai dati di cui alla parte 4.

5. Sicurezza dell'utilizzatore

Questa sezione include una disamina sugli effetti riscontrati nelle sezioni precedenti, mettendoli in rapporto con il tipo ed il grado di esposizione umana al prodotto, al fine di formulare adeguate avvertenze per l'utilizzatore e altre misure di gestione del rischio.

6. **Valutazione del rischio ambientale**

6.1. *Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari non contenenti né consistenti in organismi geneticamente modificati.*

Deve essere effettuata una valutazione del rischio ambientale per esaminare gli eventuali effetti nocivi che l'impiego del medicinale può causare all'ambiente e per individuare i rischi di tali effetti. La valutazione deve altresì individuare tutte le misure precauzionali necessarie per ridurre tali rischi.

Normalmente tale valutazione deve essere effettuata in due fasi. La prima fase della valutazione è obbligatoria in tutti i casi. Devono essere forniti i dettagli della valutazione conformemente alle linee guida vigenti. Nella valutazione inoltre deve essere indicata l'eventuale esposizione dell'ambiente al medicinale ed il livello di rischio associato a tale esposizione, tenendo conto degli aspetti seguenti:

— la specie animale di destinazione e la modalità d'impiego proposta;

— la modalità di somministrazione ed in particolare la quantità di medicinale che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;

— l'eventuale escrezione nell'ambiente da parte degli animali trattati del medicinale, delle sue sostanze attive o dei principali metaboliti e la loro persistenza in tali escreti;

— lo smaltimento del medicinale inutilizzato o di altri rifiuti.

Nella seconda fase devono essere effettuati ulteriori studi specifici sulla sorte destino e sugli effetti del medicinale su ecosistemi particolari, conformemente alle linee guida vigenti. A tal fine occorre tener conto del grado di esposizione dell'ambiente al medicinale, nonché delle informazioni disponibili sulle proprietà fisiche/chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche della o delle sostanze interessate, inclusi i metaboliti in caso di rischio individuato, ottenute nel corso delle altre prove richieste dal presente decreto.

6.2. *Valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari contenenti o consistenti in organismi geneticamente modificati*

Nel caso di un prodotto veterinario che sia o contenga organismi geneticamente modificati, la domanda deve essere accompagnata dai documenti di cui all'art. 3 ed al Titolo III del sopracitato decreto legislativo 8 luglio 2003, n. 224.

CAPO II: PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI

Il dossier delle prove di sicurezza deve includere le seguenti informazioni:

— un indice di tutti gli studi inclusi nel dossier;

— una dichiarazione attestante l'inclusione di tutti i dati conosciuti dal richiedente al momento della presentazione, siano essi favorevoli o meno;

— una giustificazione in caso di omissione di un tipo di studio;

— una spiegazione in caso di inclusione di un altro tipo di studio alternativo;

— una presentazione del contributo che eventuali studi precedenti realizzati conformemente alle buone pratiche di laboratorio di cui al **decreto legislativo 2 marzo 2007, n. 50**, può portare alla valutazione globale del rischio.

Ogni relazione sugli studi deve includere:

— una copia del piano di studio (protocollo) ;

— una dichiarazione di conformità alle buone pratiche di laboratorio, se necessario;

— una descrizione dei metodi, delle apparecchiature e dei materiali utilizzati;

— una descrizione ed una giustificazione del sistema di prova;

— una descrizione dei risultati ottenuti, sufficientemente dettagliata da consentire la valutazione critica dei risultati indipendentemente dall'interpretazione fornita dall'autore;

— una valutazione statistica dei risultati, se necessario;

— una disamina dei risultati con commenti sugli effetti osservati e sulla dose a cui non è osservato alcun effetto, e su qualsiasi risultato insolito;

— una descrizione dettagliata ed una disamina approfondita dei risultati dello studio del profilo di sicurezza della sostanza attiva e la valutazione dei potenziali rischi che i residui rappresentano per l'uomo.

B. **Studio dei residui**

CAPO I: ESECUZIONE DELLE PROVE

1. **Introduzione**

Ai fini del presente allegato, si applicano le definizioni del regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio, e successive modifiche.

Lo studio della deplezione dei residui nei tessuti edibili, uova, latte o miele provenienti da animali trattati, si prefigge di determinare in quali condizioni ed in quale misura tali residui possano persistere negli alimenti prodotti da questi animali. Inoltre gli studi devono consentire la determinazione di un tempo d'attesa.

Nel caso di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, le informazioni e i documenti devono mettere in evidenza:

1) la quantità dei residui del medicinale, o dei suoi metaboliti, presenti nei tessuti edibili dell'animale trattato o nel latte, uova e/o miele da esso ottenuti e la durata di tale presenza;

2) la possibilità di stabilire adeguati tempi di attesa che possano essere rispettati in condizioni normali di allevamento, al fine di prevenire pericoli per la salute del consumatore o inconvenienti della trasformazione industriale degli alimenti;

3) la sufficiente convalida del o dei metodi analitici utilizzati per lo studio della deplezione dei residui, onde garantire che i dati sui residui presentati costituiscano una base adeguata per la determinazione di un tempo d'attesa.

2. **Metabolismo e cinetica dei residui**

2.1. *Farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione)*

Deve essere fornito un riassunto dei dati farmacocinetici con riferimento incrociato agli studi farmacocinetici nelle specie di destinazione di cui alla parte 4. Non è necessario presentare il rapporto di studio nella sua interezza.

L'analisi farmacocinetica dei residui del medicinale è finalizzata a studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione del medicinale nelle specie di destinazione.

Il medicinale in esame, o una formulazione, con caratteristiche comparabili dal punto di vista della biodisponibilità, deve essere somministrato alle specie animali di destinazione alla dose massima raccomandata.

Per quanto riguarda il metodo di somministrazione, deve essere descritto il grado di assorbimento del medicinale. Per medicinali ad uso topico, se viene dimostrato che l'assorbimento sistemico è trascurabile, non sono richiesti altri studi dei residui.

Deve essere descritta la distribuzione del medicinale nell'animale di destinazione, tenendo conto dell'eventuale legame alle proteine plasmatiche o del passaggio nel latte o nelle uova e dell'accumulo di composti lipofili.

Devono essere inoltre descritte le modalità di eliminazione del medicinale dall'animale di destinazione e devono essere identificati e caratterizzati i principali metaboliti.

2.2. *Deplezione dei residui*

Scopo di tali studi, che permettono di misurare la velocità di deplezione dei residui nell'animale di destinazione in seguito alla somministrazione dell'ultima dose del medicinale, è di determinare i tempi di attesa.

Dopo l'ultima somministrazione del medicinale all'animale sottoposto all'esperimento, devono essere determinate per un numero sufficiente di volte, utilizzando metodiche analitiche validate, le quantità di residui. Devono essere precisate le modalità tecniche, l'affidabilità e la sensibilità dei metodi usati.

3. **Metodo di analisi dei residui**

Devono essere descritti in dettaglio il metodo o i metodi analitici utilizzati negli studi di deplezione dei residui e la loro convalida.

È necessario fornire le caratteristiche seguenti:

— specificità;

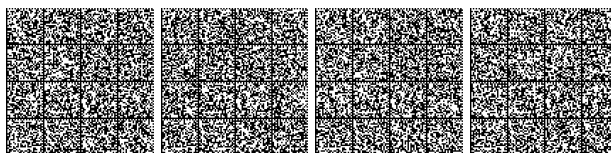
— accuratezza;

— precisione;

— limite di rilevazione;

— limite di quantificazione;

— fattibilità ed applicabilità in condizioni normali di laboratorio;

— sensibilità alle interferenze;

— stabilità dei residui riscontrati.

L'adeguatezza del metodo di analisi proposto deve essere valutata tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche e tecniche al momento della presentazione del dossier.

Il metodo di analisi deve essere presentato in un formato riconosciuto a livello internazionale.

CAPO II: PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI E DEI DOCUMENTI

1. Identificazione del prodotto

Deve essere fornita un'identificazione del o dei medicinali veterinari utilizzati nelle prove, compresi:

— composizione;

— risultati delle prove fisiche e chimiche (attività biologica e purezza) del o dei lotti interessati;

— identificazione del lotto;

— relazione con il prodotto finale;

— attività specifica e purezza radiochimica delle sostanze marcate;

— posizione degli atomi marcati nella molecola.

Il dossier dello studio dei residui deve includere:

— un indice di tutti gli studi inclusi nel dossier;

— una dichiarazione attestante l'inclusione di tutti i dati conosciuti dal richiedente al momento della presentazione, siano essi favorevoli o meno;

— una giustificazione in caso di omissione di un tipo di studio;

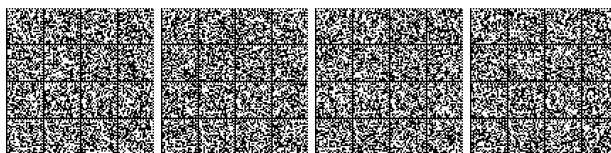
— una spiegazione in caso di inclusione di un tipo di studio alternativo;

— una presentazione del contributo che eventuali studi precedenti a quelli realizzati conformemente alle buone pratiche di laboratorio può apportare alla valutazione globale dei rischi;

— una proposta di tempo d'attesa.

Ogni relazione di studio deve includere:

— una copia del piano di studi (protocollo);

— una dichiarazione di conformità alle buone pratiche di laboratorio, se necessario;

— una descrizione dei metodi, delle apparecchiature e del materiale utilizzato;

— una descrizione dei risultati ottenuti, sufficientemente particolareggiata da consentire la valutazione critica dei risultati, indipendentemente dall'interpretazione fornita dall'autore;

— una valutazione statistica dei risultati, se necessario;

— una disamina dei risultati;

— una disamina oggettiva dei risultati ottenuti, seguita da proposte relative ai tempi d'attesa necessari per garantire che gli alimenti provenienti da animali trattati non contengano residui che potrebbero rappresentare un pericolo per i consumatori.

PARTE 4: PROVE PRECLINICHE E CLINICHE

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera j), punto 3), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

CAPO I: REQUISITI PRECLINICI

Le prove precliniche servono a stabilire l'attività farmacologica e la tolleranza del medicinale veterinario.

A. Farmacologia

A.1. *Farmacodinamica*

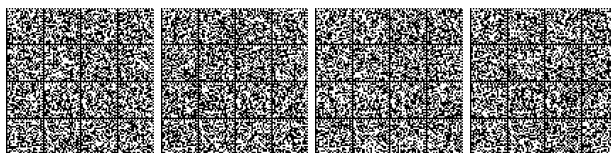
È necessario caratterizzare gli effetti farmacodinamici della o delle sostanze attive incluse nel medicinale veterinario.

Anzitutto occorre descrivere in modo adeguato il meccanismo d'azione e gli effetti farmacologici su cui si basano le applicazioni pratiche previste. I risultati vanno espressi sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto, ecc) e, possibilmente, confrontati con una sostanza la cui attività sia ben nota. Se un principio attivo viene presentato come più efficace, tale differenza deve essere dimostrata e deve risultare statisticamente significativa.

In secondo luogo occorre fornire una valutazione farmacologica globale della sostanza attiva, con particolare riferimento alla possibilità di effetti farmacologici secondari. In genere occorre studiare gli effetti sulle principali funzioni organiche.

Occorre esaminare qualsiasi effetto delle altre caratteristiche del medicinale (ad esempio, via di somministrazione o formulazione) sull'attività farmacologica della sostanza attiva.

Tali sperimentazioni devono essere tanto più approfondite quanto più la dose raccomandata si avvicina a quella in grado di indurre reazioni avverse.

Le tecniche sperimentali, qualora non siano procedure standard, devono essere descritte ad un livello di dettaglio tale da garantirne la riproducibilità, e lo sperimentatore deve

dimostrarne la validità. I risultati sperimentali devono essere chiaramente indicati e per certe prove deve essere valutata la loro significatività statistica.

Salvo validi motivi è necessario esaminare anche l'eventuale variazione quantitativa al ripetersi delle dosi.
Le associazioni fisse possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni cliniche. Nel primo caso, gli studi farmacodinamici e/o farmacocinetici devono dimostrare le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso clinico. Nel secondo caso, qualora la giustificazione scientifica dell'associazione sia fornita dalla sperimentazione clinica, si deve verificare se gli effetti attesi dall'associazione siano evidenziabili sugli animali e controllare almeno l'entità delle reazioni avverse. Se in un'associazione interviene una nuova sostanza attiva, quest'ultima deve essere stata studiata in modo approfondito in precedenza.

A.2. Sviluppo della resistenza

Se del caso, per i medicinali veterinari è necessario fornire dati di rilevanza clinica sulla potenziale insorgenza di organismi resistenti. In tal senso il meccanismo dello sviluppo di tale resistenza è particolarmente importante. Il richiedente deve proporre misure finalizzate a limitare lo sviluppo di una resistenza connessa all'utilizzazione prevista del medicinale.

Se del caso occorre fare riferimento ai dati di cui alla parte 3.

A.3. Farmacocinetica

Per le nuove sostanze attive, nella valutazione dell'innocuità e dell'efficacia clinica del medicinale veterinario, è necessario presentare i dati farmacocinetici essenziali.

Gli studi farmacocinetici nelle specie animali di destinazione possono essere divisi in tre settori principali, in funzione degli obiettivi da perseguire:

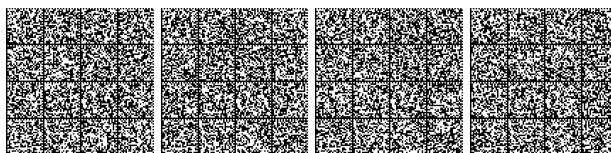
i) farmacocinetica descrittiva che consente la determinazione dei parametri di base;

ii) impiego di tali parametri per stabilire la relazione tra posologia, concentrazione nel plasma e nei tessuti ed effetti farmacologici, terapeutici o tossici nel tempo;

iii) se del caso, è necessario confrontare la cinetica tra le diverse specie di destinazione e valutare le possibili differenze associate alle specie, che hanno un impatto sulla sicurezza e l'efficacia del medicinale.

Nelle specie animali di destinazione gli studi farmacocinetici sono necessari per completare gli studi farmacodinamici e per stabilire regimi posologici efficaci (via e sito di somministrazione, dose, frequenza, numero di somministrazioni, ecc.). Ulteriori studi farmacocinetici possono essere necessari per determinare i regimi posologici in funzione di alcune variabili della popolazione.

Qualora gli studi farmacocinetici siano stati presentati nella parte 3, occorre farvi riferimento.

Nel caso di nuove associazioni di sostanze note, studiate secondo le disposizioni del presente decreto, non sono richiesti studi farmacocinetici, qualora si possa dimostrare che

la somministrazione delle sostanze attive, sotto forma di associazione fissa, non modifica le proprietà farmacocinetiche.

Appropriati studi di biodisponibilità devono essere condotti per dimostrare la bioequivalenza:

- in caso di confronto di un medicinale di nuova composizione con una specialità esistente;

- se necessario, per un confronto tra un nuovo metodo o via di somministrazione e un altro o un'altra esistenti.

B. Tolleranza nelle specie di destinazione

Occorre studiare la tolleranza locale e sistemica del medicinale sulle specie di destinazione. Lo scopo di questi studi è quello di identificare i segni di intolleranza e stabilire un adeguato margine di sicurezza utilizzando la o le vie di somministrazione raccomandate. Tali studi prevedono un aumento della dose terapeutica e/o della durata del trattamento. La relazione sulle prove deve contenere i dettagli di tutti gli effetti farmacologici attesi e di tutte le reazioni avverse.

CAPO II: REQUISITI CLINICI

1. Principi generali

Scopo della sperimentazione clinica è quello di dimostrare o di verificare l'effetto del medicinale dopo la somministrazione secondo il dosaggio e la via di somministrazione proposti e di stabilire le indicazioni e le controindicazioni in funzione della specie, dell'età, della razza e del sesso, delle sue modalità di impiego e delle eventuali reazioni avverse.

I risultati sperimentali devono essere confermati da dati ottenuti in studi di campo.

Salvo giustificato motivo, le prove cliniche devono essere eseguite facendo uso degli animali di controllo (prove cliniche controllate). I dati ottenuti sull'efficacia dovranno essere confrontati con quelli ottenuti nelle specie di destinazione che hanno ricevuto un medicinale autorizzato nella Comunità per le stesse indicazioni nelle stesse specie di destinazione, oppure un placebo o addirittura nessun trattamento. Devono essere resi noti tutti i risultati ottenuti, siano essi positivi che negativi.

Salvo giustificato motivo, nel protocollo di studio, nell'analisi e nella valutazione delle sperimentazioni cliniche devono essere utilizzati principi statistici validi .

In caso di medicinali destinati soprattutto a migliorare la resa utile, si deve tener conto in modo particolare:

1) della resa della produzione animale;

2) della qualità della produzione animale (caratteristiche organolettiche, nutritive, igieniche e tecnologiche);

3) del rendimento nutritivo e della crescita delle specie di destinazione;

4) dello stato di salute generale della specie animale di destinazione.

2. Esecuzione delle prove cliniche

Tutte le prove cliniche veterinarie devono essere realizzate conformemente a un protocollo sperimentale dettagliato.

Salvo giustificato motivo, le prove cliniche di campo devono essere condotte conformemente ai principi fissati dalle buone pratiche cliniche.

Per poter iniziare la prova di campo è necessario ottenere e documentare il consenso informato del proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali dovrà essere informato per iscritto delle conseguenze connesse alla sperimentazione, al destino degli animali (se smaltiti o recuperati al normale ciclo produttivo) e, se del caso, agli appropriati tempi di attesa stabiliti.
Copia di tale notifica, datata e controfirmata dal proprietario degli animali, deve essere allegata alla documentazione della prova.

Ad eccezione delle prove di campo svolte con un metodo cieco, le disposizioni degli articoli 58, 59 e 60 concernenti l'etichettatura dei medicinali si applicano, per analogia, ai preparati destinati a prove cliniche veterinarie di campo. In ogni caso è obbligatorio apporre all'etichetta, in maniera visibile e indelebile, la dicitura "esclusivamente per prove cliniche veterinarie".

CAPO III: INFORMAZIONI E DOCUMENTI

Il dossier sull'efficacia deve includere tutti i documenti relativi alle prove precliniche e cliniche e/o i risultati delle prove, favorevoli o meno, al medicinale, per consentire una valutazione globale oggettiva del rapporto rischi/benefici del medesimo.

1. Risultati delle prove precliniche

Quando possibile, devono essere fornite informazioni sui risultati:

a) delle prove che dimostrano le azioni farmacologiche;

b) delle prove che dimostrano il meccanismo farmacodinamico su cui è basato l'effetto terapeutico;

c) delle prove che dimostrano i principali aspetti farmacocinetici;

d) delle prove che dimostrano la sicurezza nella specie di destinazione;

e) delle prove riguardanti lo studio della resistenza.

È necessario riportare dettagliatamente gli eventuali risultati inattesi verificatisi nel corso delle prove.

Inoltre, per tutti gli studi preclinici devono essere fornite le seguenti informazioni:

a) un sommario;

b) un protocollo sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, le apparecchiature e i materiali usati; dati relativi a specie, età, peso, sesso, numero, razza o ceppo degli animali; informazioni sulla loro identificazione, sulla dose, sulla via e sull'intervallo di somministrazione;

c) una valutazione statistica dei risultati, se del caso;

d) una disamina oggettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale.

Occorre giustificare l'omissione totale o parziale di uno dei suddetti dati.

2. Risultati delle prove cliniche

Tutte le informazioni devono essere riportate da ciascuno sperimentatore su cartelle cliniche individuali per i trattamenti individuali, collettive per i trattamenti collettivi.

I dati di cui si dispone sono presentati nel modo seguente:

a) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore responsabile;

b) luogo e data del trattamento; nome e indirizzo del proprietario degli animali;

c) informazioni sul protocollo sperimentale, precisando i metodi impiegati, compreso il metodo di randomizzazione e il metodo cieco, informazioni quali via e intervallo di somministrazione, dose, identificazione degli animali sottoposti alla prova, specie, razza o tipo, età, peso, sesso, stato fisiologico;

d) metodi di allevamento e di alimentazione degli animali, con indicazione della composizione dei mangimi e della natura e della quantità di eventuali additivi ivi contenuti;

e) anamnesi (la più approfondita possibile), compresi insorgenza e decorso di malattie eventualmente intercorrenti;

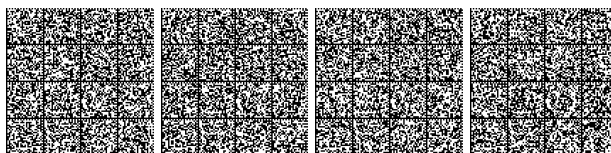
f) diagnosi e mezzi usati per effettuarla;

g) segni clinici, possibilmente secondo criteri convenzionali;

h) identificazione precisa della formulazione del medicinale utilizzato nella prova clinica, e dei risultati delle prove fisiche e chimiche del o dei lotti interessati;

i) posologia del medicinale, modalità, via e frequenza di somministrazione ed eventualmente precauzioni prese al momento della somministrazione (durata dell'iniezione, ecc.);

j) durata del trattamento e successivo periodo di osservazione;

k) tutti i dettagli degli altri medicinali somministrati nel periodo della sperimentazione, precedentemente o contemporaneamente al medicinale studiato, e in quest'ultimo caso tutte le indicazioni sulle interazioni rilevate;

l) tutti i risultati delle prove cliniche, compresa una descrizione completa dei risultati in base ai criteri e ai parametri di efficacia specificati nel protocollo di prova clinica, ed inclusi i risultati delle analisi statistiche, se del caso;

m) tutte le informazioni relative agli eventi inattesi constatati, nocivi o non nocivi, e le misure prese di conseguenza; se possibile, deve essere studiata la relazione di causa-effetto;

n) se del caso, incidenza sulla resa utile degli animali;

o) gli effetti sulla qualità degli alimenti ottenuti da animali trattati, in particolare nel caso di medicinali destinati ad incrementare la produzione;

p) conclusione sull'innocuità e l'efficacia in ogni caso individuale o sintesi, in termini di frequenza o di altre variabili adeguate, in caso di trattamento specifico di massa.

L'eventuale mancanza di uno o più dati di cui alle lettere dalla a) alla p) deve essere giustificata.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale adotta le misure necessarie a garantire che i documenti originali sui quali sono riportati i dati forniti siano conservati per un periodo di almeno cinque anni a decorrere dalla data di scadenza dell'autorizzazione del medicinale.

Le osservazioni di ogni prova clinica devono essere riassunte ricapitolando le prove e i relativi risultati e indicando, in particolare, quanto segue:

a) il numero di animali di controllo e di prova trattati individualmente o collettivamente, ripartiti per specie, razza o tipo, età e sesso;

b) il numero di animali sui quali le prove sono state interrotte prima del termine, nonché i motivi dell'interruzione;

c) per gli animali di controllo precisare se:

- siano stati sottoposti ad alcun trattamento terapeutico;

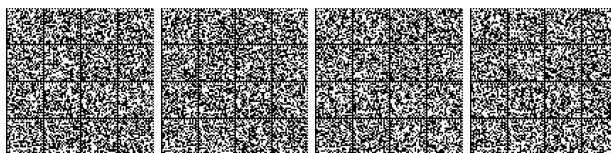
oppure

- abbiano assunto un placebo;

oppure

- abbiano assunto un altro medicinale veterinario autorizzato nella Comunità per le stesse indicazioni di utilizzazione e per le stesse specie di destinazione;

oppure

- abbiano assunto la stessa sostanza attiva in esame in altra formulazione o mediante un'altra via di somministrazione;

d) la frequenza delle reazioni avverse osservate;

e) le osservazioni circa l'incidenza sulla resa utile degli animali, se del caso;

f) dettagli sui soggetti che presentano sensibilità particolare a causa della loro età, delle loro condizioni di allevamento e di alimentazione, della loro destinazione, o soggetti per i quali deve essere tenuto in considerazione il particolare stato fisiologico o patologico;

g) una valutazione statistica dei risultati.

Lo sperimentatore dovrà infine trarre conclusioni generali sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale alle condizioni di impiego proposte, con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e alle controindicazioni, alla posologia e alla durata media del trattamento, ed eventualmente alle interazioni constatate con altri medicinali veterinari o additivi per mangimi, alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici da sovradosaggio.

Nel caso di associazioni fisse, lo sperimentatore deve inoltre fornire dati in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale rispetto alle sostanze attive in esso contenute, somministrate separatamente.

TITOLO II

REQUISITI DEI MEDICINALI PER USO VETERINARIO AD AZIONE IMMUNOLOGICA

Fatte salve le disposizioni specifiche definite dalla legislazione comunitaria in merito al controllo e all'eradicazione di malattie animali contagiose specifiche, le disposizioni seguenti si applicano ai medicinali ad azione immunologica, ad eccezione dei medicinali destinati ad essere utilizzati per alcune specie o con specifiche indicazioni, quali quelle definite al titolo III e nelle relative linee guida.

PARTE I

SOMMARIO DEL FASCICOLO

A. DATI AMMINISTRATIVI

Il medicinale ad azione immunologica oggetto della domanda deve essere identificato mediante la denominazione, la denominazione della o delle sostanze attive, l'attività biologica, l'efficacia o il titolo, la forma farmaceutica, la via ed il metodo di adeguata somministrazione, e da una descrizione della presentazione finale del medicinale, inclusi imballaggio, etichettatura e foglietto illustrativo. I diluenti possono essere confezionati con i flaconi di vaccino oppure a parte.

Occorre includere nel fascicolo le informazioni riguardanti i diluenti necessari alla preparazione del vaccino finale. Un medicinale ad azione immunologica è considerato come un prodotto unico, anche se sono necessari più diluenti per produrre preparazioni diverse del prodotto finale, la cui somministrazione può avvenire secondo vie o metodi diversi.

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome e indirizzo dei fabbricanti [fabbricante del prodotto finito e fabbricante (fabbricanti) della o delle sostanze attive], le sedi delle diverse fasi di fabbricazione e di controllo ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed i titoli dei fascicoli presentati a supporto della domanda ed indicare, eventualmente, i campioni presentati.

Ai dati amministrativi deve essere allegata copia di un documento che attesti che il fabbricante è autorizzato a produrre medicinali veterinari ad azione immunologica, conformemente all'articolo 46. Deve inoltre essere fornito l'elenco degli organismi manipolati nel luogo di produzione.

Il richiedente deve presentare un elenco dei paesi in cui è stata concessa l'autorizzazione e un elenco dei paesi in cui è stata presentata o rifiutata una domanda.

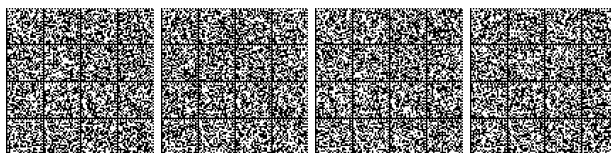
B. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto secondo quanto disposto dall'articolo 18.

In conformità con il titolo V del presente decreto il richiedente deve proporre un testo per l'etichettatura della confezione primaria e dell'imballaggio esterno, ed un foglietto illustrativo, ove richiesto ai sensi dell'articolo 61. Inoltre il richiedente deve fornire uno o più campioni o modelli originali della o delle presentazioni finali del medicinale in almeno una delle lingue ufficiali dell'Unione europea. Al termine della procedura autorizzativa, ai fini del rilascio dell'autorizzazione o delle relative variazioni, i suddetti campioni o modelli devono essere presentati in lingua italiana (mock-up); tali modelli possono essere forniti in bianco e nero e in formato elettronico, previo accordo con l'autorità competente.

C. RELAZIONI DI ESPERTI

Ogni relazione dell'esperto di cui all'art. 19 deve essere elaborata alla luce dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione della domanda. Essa contiene una valutazione delle varie prove, che costituiscono il fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio e affronta tutti gli aspetti relativi alla valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicinale ad azione immunologica. Essa fornisce i risultati dettagliati delle prove effettuate e dei riferimenti bibliografici esatti.

Tutti i dati più importanti devono essere riassunti in un'appendice della relazione degli esperti, presentati ove possibile in forma tabellare o grafica. La relazione degli esperti deve contenere precisi riferimenti incrociati alle informazioni contenute nella documentazione principale.

La relazione degli esperti deve essere firmata, datata e accompagnata da informazioni circa i titoli, la formazione e l'esperienza professionale dell'autore. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'autore ed il richiedente.

PARTE 2: INFORMAZIONI CHIMICHE, FARMACEUTICHE E BIOLOGICHE O MICROBIOLOGICHE (QUALITÀ)

Tutte le procedure di prova devono soddisfare i criteri necessari per l'analisi ed il controllo della qualità delle materie prime e del prodotto finito e devono essere convalidate. Occorre presentare i risultati degli studi di convalida. Le apparecchiature speciali e le attrezzature impiegate devono essere descritte dettagliatamente, e, se possibile, corredate di grafico. La formula dei reattivi di laboratorio deve essere all'occorrenza integrata dall'indicazione del metodo di fabbricazione.

Nel caso di procedimenti di prova già descritti nella Farmacopea Europea o nella Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento sufficientemente particolareggiato alla farmacopea in questione.

Qualora siano disponibili, devono essere usati standard di riferimento di carattere chimico e biologico della Farmacopea Europea. Le preparazioni e gli standard di riferimento, nel caso vengano utilizzati, devono essere identificati e descritti dettagliatamente.

A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI

1. Composizione qualitativa

Per "composizione qualitativa" di tutti i componenti del medicinale veterinario ad azione immunologica s'intende la designazione o la descrizione:

— della o delle sostanze attive;

— dei costituenti componenti degli adiuvanti;

— dei componenti degli eccipienti, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i conservanti, gli stabilizzanti, gli emulsionanti, i coloranti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, i composti marcatori, ecc.;

— dei componenti della forma farmaceutica somministrata agli animali.

Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il contenitore e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi usati per l'impiego o la somministrazione del medicinale in questione e che sono forniti insieme al medesimo. Se tali dispositivi non sono forniti insieme al medicinale, occorre fornire le relative informazioni circa il dispositivo, ove ciò si riveli necessario per la valutazione del medicinale.

2. Terminologia comune

Per "terminologia comune" impiegata per descrivere i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre prescrizioni di cui all'articolo 12, comma 3, lettera c) del decreto:

— per i prodotti elencati nella Farmacopea Europea o, in mancanza di questa, nella Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, obbligatoria per le sostanze di questo tipo, con riferimento alla farmacopea in questione;

— per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per le sostanze prive di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si deve indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;

— per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice "E" attribuito loro nell'allegato III del decreto ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209.

3. Composizione quantitativa

Per indicare la "composizione quantitativa" delle sostanze attive di un medicinale veterinario ad azione immunologica si deve precisare, se possibile, il numero di organismi, il contenuto proteico specifico, la massa, il numero di unità internazionali (UI) o di unità di attività biologica, per unità di dose o di volume, e per quanto riguarda l'adiuvante e i costituenti componenti degli eccipienti, la massa ed il volume di ciascuno di essi tenendo conto delle informazioni richieste alla sezione B.

Nei casi in cui sia stata definita l'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima.

Le unità di attività biologica per cui non esistono dati pubblicati devono essere espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca dell'attività dei costituenti, indicando ad esempio l'effetto immunologico su cui è basato il metodo di determinazione della dose.

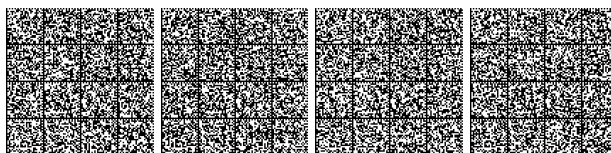
4. Sviluppo del prodotto

Occorre chiarire la scelta della composizione, dei componenti e dei recipienti, corredata di dati scientifici sullo sviluppo del prodotto. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio.

B. DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE

La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione per l'immissione in commercio, ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera d) del decreto, deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

— un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione (compresi la fabbricazione dell'antigene e i processi di purificazione), che consenta di valutare la possibilità di riprodurre il processo di fabbricazione e di riconoscere gli eventuali effetti negativi sul prodotto finito, come la contaminazione microbiologica; sono necessarie una convalida

delle fasi principali del processo di fabbricazione, nonché una convalida dell'intero processo, accompagnate dai risultati ottenuti su 3 lotti consecutivi prodotti utilizzando il metodo descritto;

— in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità e di riproducibilità per ogni lotto di prodotto finito;

— un'indicazione di tutte le sostanze utilizzate nelle varie fasi, incluse quelle che non possono essere recuperate nel corso della fabbricazione;

— informazioni sulla miscelazione, indicando la quantità di tutte le sostanze impiegate;

— indicazione delle fasi di produzione durante le quali sono effettuati i prelievi di campioni per prove durante la fabbricazione.

C. PRODUZIONE E CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

Ai fini del presente paragrafo, per "materie prime" s'intendono tutti i componenti usati nella produzione del medicinale veterinario ad azione immunologica. I mezzi di coltura consistenti in vari componenti utilizzati per la produzione della sostanza attiva sono considerati come un'unica materia prima. Peraltro, è necessario presentare la composizione qualitativa e quantitativa di qualsiasi mezzo di coltura qualora le autorità ritengano che tali informazioni siano pertinenti per determinare la qualità del prodotto finito e gli eventuali rischi che potrebbero derivarne. Qualora vengano utilizzati materiali di origine animale per la preparazione di tali mezzi di coltura, occorre includere la specie animale e il tessuto utilizzati.

Il dossier comprende tutte le specifiche, le informazioni sulle prove da effettuare per il controllo della qualità di tutti i lotti di materie prime e i risultati ottenuti su un lotto per la totalità dei componenti utilizzati, ed è presentato conformemente alle disposizioni di seguito elencate.

1. Materie prime descritte nelle farmacopee

L'osservanza delle monografie della Farmacopea Europea è obbligatoria per tutte le materie prime che vi figurano.

Per le altre materie prime, ciascuno Stato membro può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul proprio territorio, il rispetto della farmacopea nazionale.

La conformità dei costituenti alle prescrizioni della Farmacopea Europea o della Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 12, comma 3, lettera i) del decreto. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.

Le sostanze coloranti destinate ad essere incluse nei medicinali veterinari sono quelle di cui all'allegato III del decreto ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209. Esse devono soddisfare i requisiti fissati di cui al decreto ministeriale 27 novembre 1996, n. 684.

Le prove correnti da eseguire su ciascun lotto di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Se

vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea, occorre attestare che le materie prime soddisfano i requisiti di qualità di tale farmacopea.

Qualora una specifica o altri requisiti contenuti in una monografia della Farmacopea Europea o della Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, l'autorità competente può esigere più adeguate specifiche dal richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La presunta carenza verrà comunicata dall'autorità competente all'autorità responsabile della farmacopea in questione.

Qualora una materia prima non sia descritta né nella Farmacopea Europea, né in quella Ufficiale italiana o in quella di uno Stato membro, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo. In questo caso il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, della convalida delle procedure utilizzate nella monografia ed eventualmente della traduzione.

Ove vengano utilizzate materie prime di origine animale, esse devono soddisfare le disposizioni delle monografie interessate, comprese quelle generali e i capitoli generali della Farmacopea Europea. Le prove effettuate devono essere adeguate alla materia prima.

Il richiedente fornisce una documentazione finalizzata a dimostrare che le materie prime e la fabbricazione del medicinale sono conformi alla linea guida concernente "Principi informatori per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso umano o veterinario", come pure le prescrizioni della relativa monografia della Farmacopea Europea. La conformità può essere dimostrata presentando un certificato di conformità alla monografia pertinente della Farmacopea Europea rilasciato dalla Direzione Europea per la Qualità dei Medicinali (EDQM).

2. Materie prime non descritte in una farmacopea

2.1. Materie prime di origine biologica

La descrizione deve essere fornita sotto forma di monografia.

La produzione di vaccini deve basarsi, se possibile, su un sistema di lotti di semenze *(seed lot)* o su determinate semenze di cellule *(cell seeds)*. Per la produzione di medicinali veterinari ad azione immunologica consistenti in sieri, devono essere indicati l'origine, lo stato di salute generale e le condizioni immunologiche degli animali donatori e devono essere utilizzati materiali di origine provenienti da banche di semenza definite.

L'origine, inclusa la regione geografica, e la storia delle materie prime devono essere descritte e documentate. Per le materie prime ricavate con metodi d'ingegneria genetica le informazioni devono includere dettagli quali la descrizione delle cellule o dei ceppi di origine, la costruzione del vettore che consente l'espressione (nome, origine e funzione del replicone, dell'intensificatore del promotore, e degli altri elementi regolatori), il controllo della sequenza di DNA o di RNA effettivamente inserita, le sequenze oligonucleotidiche del vettore plasmidico delle cellule, il plasmide usato per la cotransfezione, i geni aggiunti o deleti, le proprietà biologiche del costrutto finale ed i geni espressi, il numero di copie e la stabilità genetica.

Per semenze, semenze di cellule e sieri destinati alla produzione di antisieri è necessario effettuare prove per accertare la loro identità e la presenza di agenti estranei.

Per tutte le sostanze di origine biologica impiegate in qualunque fase del processo di produzione si devono fornire le seguenti informazioni:

— descrizione dettagliata dell'origine dei materiali;

— descrizione dettagliata di qualsiasi trattamento, purificazione e inattivazione applicati, accompagnata da dati relativi alla convalida dei processi utilizzati e dei controlli durante la produzione;

— descrizione dettagliata delle prove di contaminazione effettuate su ciascun lotto della sostanza.

Se la presenza di agenti estranei è accertata o probabile, le sostanze devono essere scartate o possono essere utilizzate soltanto in circostanze del tutto eccezionali, qualora la lavorazione successiva garantisca l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti; l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti estranei devono essere dimostrate.

In caso di utilizzazione di semenze di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non sono state modificate fino al massimo livello dei passaggi effettuati in fase di produzione.

Nel caso di vaccini vivi attenuati è necessario dimostrare la stabilità delle caratteristiche di attenuazione della semenza.

Occorre fornire una documentazione intesa a comprovare che le semenze, le semenze di cellule, i lotti di siero e altre materie originarie da specie animali che rivestono un ruolo nella trasmissione delle TSE sono conformi alla linea guida sui “Principi informatori per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso umano o veterinario”, come pure alla relativa monografia della Farmacopea Europea. La conformità può essere dimostrata presentando un certificato di conformità alla monografia pertinente della Farmacopea Europea rilasciato dalla Direzione Europea per la Qualità dei Medicinali (EDQM).

Se necessario, devono essere forniti campioni della materia prima di origine biologica o dei reagenti usati nelle procedure di prova affinché l'autorità competente possa procedere alle prove di verifica.

2.2. *Materie prime di origine non biologica*

La descrizione deve essere fornita sotto forma di monografia comprendente i seguenti punti:

— la denominazione della materia prima, conforme ai requisiti fissati alla sezione A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici;

— la descrizione della materia prima, redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea Europea;

— la funzione della materia prima;

— i metodi di identificazione;

— le eventuali precauzioni speciali di conservazione della materia prima e, se necessario, il periodo massimo di conservazione.

D. CONTROLLI DURANTE IL PROCESSO DI FABBRICAZIONE

1. Il dossier comprende informazioni relative ai controlli effettuati sui prodotti intermedi al fine di verificare la conformità del processo di produzione e del prodotto finale.

2. Nel caso di vaccini inattivati o detossificati, l'inattivazione o la detossificazione devono essere controllate nel corso della produzione di ogni lotto il prima possibile, subito dopo la fine del processo di inattivazione o di detossificazione e, se del caso, dopo neutralizzazione, ma prima della tappa successiva di fabbricazione.

E. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

Per tutte le prove occorre fornire una descrizione dettagliata delle tecniche di analisi del prodotto finito per consentire una valutazione della qualità.

Il dossier comprende informazioni circa i controlli del prodotto finito. Qualora esistano monografie adeguate, se per le prove sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nella Farmacopea Europea o, in mancanza, nella Farmacopea Ufficiale italiana o di uno Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito soddisferebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica. Il dossier allegato alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni lotto di prodotto finito. Esso deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Occorre indicare i limiti di rilascio.

Se disponibili, devono essere usati materiali chimici e biologici di riferimento della Farmacopea Europea. Le preparazioni e i materiali di riferimento, nel caso vengano utilizzati, devono essere identificati e descritti dettagliatamente.

1. Caratteristiche generali del prodotto finito

I controlli delle caratteristiche generali riguardano, ogniqualvolta sia necessario, la determinazione delle masse medie e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche o chimiche, le proprietà chimico-fisiche quali densità, pH, viscosità, ecc. Per ognuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso, le specifiche ed i limiti di accettabilità.

2. Identificazione della/e sostanza/e attiva/e

Se necessario, deve essere svolta anche una prova specifica di identificazione.

3. Titolo o potenza del lotto

Occorre procedere alla quantificazione della sostanza attiva in ciascuno dei lotti al fine di dimostrare che la potenza o titolo consente di garantire la sicurezza e l'efficacia di ogni lotto.

4. Identificazione e dosaggio degli adiuvanti

A condizione di disporre di adeguate procedure di prova, è necessario verificare nel prodotto finito la quantità e la natura dell'adiuvante e dei suoi componenti.

5. Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente

Nella misura in cui ciò sia necessario i componenti dell'eccipiente debbono essere oggetto almeno di prove di identificazione.

Sono obbligatorie una prova per verificare il limite massimo e minimo per gli agenti conservanti e una prova per verificare il massimo per qualsiasi altro componente dell'eccipiente in grado di provocare una reazione sfavorevole.

6. Prove di sicurezza

Indipendentemente dai risultati delle prove presentati conformemente alla parte 3 del presente titolo (prove di sicurezza), occorre fornire informazioni sulle prove di sicurezza dei lotti. Tali prove consistono, preferibilmente, in studi di sovradosaggio effettuati in almeno una delle specie di destinazione più sensibili, e con almeno una via di somministrazione raccomandata che comporta il rischio più elevato. Qualora un numero sufficiente di lotti di fabbricazione consecutivi sia stato prodotto e riscontrato conforme alla prova, non è necessario, per il benessere dell'animale, effettuare la consueta prova di sicurezza.

7. Prova della sterilità e della purezza

Al fine di dimostrare l'assenza di contaminazione da parte di agenti estranei o di altre sostanze, devono essere svolte prove adeguate a seconda del tipo di medicinale veterinario ad azione immunologica, del metodo e delle condizioni di produzione. Qualora venga applicato per ogni lotto un numero di prove inferiore rispetto a quello richiesto dalla Farmacopea Europea, esse dovranno essere fondamentali per dimostrarne la conformità alla monografia. Occorre comprovare che, qualora testato integralmente secondo la monografia, il medicinale ne rispetti i requisiti.

8. Umidità residua

La prova dell'umidità residua deve essere effettuata su ogni lotto di prodotto liofilizzato.

9. Inattivazione

Per i vaccini inattivati occorre effettuare una prova sul prodotto nel recipiente finale per comprovare l'inattivazione, a meno che tale prova sia stata condotta in una delle ultime fasi della fabbricazione.

F. OMOGENEITÀ DEI LOTTI

Per verificare che la qualità del prodotto è omogenea per tutti i lotti e dimostrare la conformità alle specifiche, occorre fornire un protocollo completo di tre lotti consecutivi con l'indicazione dei risultati di tutte le prove eseguite durante la fabbricazione e sul prodotto finito.

G. PROVE DI STABILITÀ

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere f) e i) del decreto, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.

Il richiedente deve descrivere gli studi che hanno permesso di determinare il periodo di validità proposto; tali studi devono essere sempre condotti in tempo reale e devono, inoltre, riguardare un numero sufficiente di lotti prodotti secondo il processo di fabbricazione descritto, nonché su prodotti conservati nel o nei recipienti finali; tali studi comprendono prove di stabilità biologica e fisico-chimica.

Le conclusioni comprendono i risultati delle analisi che giustificano il periodo di validità richiesto alle condizioni di conservazione proposte.

In caso di prodotti da somministrare nell'alimento, devono essere fornite le informazioni necessarie in merito al periodo di validità del prodotto per ciascuna fase di miscelazione effettuata conformemente alle istruzioni raccomandate.

Qualora un prodotto finito debba essere ricostituito prima della somministrazione o venga somministrato in acqua da bere, occorre fornire particolari circa la durata di validità proposta per il prodotto ricostituito conformemente a quanto raccomandato. Occorre presentare dati giustificativi del periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito.

I dati di stabilità ottenuti da prodotti combinati possono essere utilizzati come dati preliminari per prodotti derivati contenenti uno o più degli stessi componenti.

Occorre giustificare il periodo di validità in-uso proposto.

Occorre dimostrare l'efficacia di qualsiasi sistema di conservante.

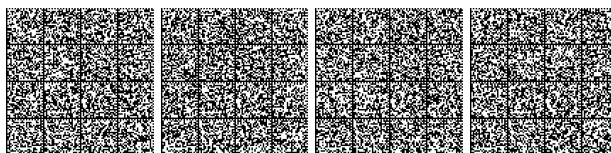
Può essere sufficiente presentare informazioni sull'efficacia dei conservanti in altri medicinali veterinari ad azione immunologica similari prodotti dallo stesso fabbricante.

H. ALTRE INFORMAZIONI

Nel dossier possono essere incluse informazioni riguardanti la qualità del medicinale veterinario ad azione immunologica non contemplate nelle sezioni precedenti.

PARTE 3: PROVE DI SICUREZZA

A. INTRODUZIONE E PRESCRIZIONI GENERALI

Le prove di sicurezza servono ad evidenziare i potenziali rischi che possono derivare dall'impiego del medicinale ad azione immunologica sugli animali alle condizioni d'uso proposte; tali rischi devono essere valutati in relazione ai potenziali effetti benefici del medicinale.

Qualora i medicinali ad azione immunologica siano costituiti da organismi viventi, che possono essere eliminati da animali vaccinati, è necessario valutare l'eventuale pericolo per gli animali non vaccinati della stessa specie o di altre specie eventualmente soggette ad esposizione.

Le prove di sicurezza devono essere effettuate sulle specie di destinazione. La dose da utilizzare deve essere la quantità di medicinale raccomandata per l'impiego, e il lotto utilizzato per le prove di sicurezza viene prelevato da un lotto o da lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione di cui alla parte 2 del dossier.

Qualora un medicinale ad azione immunologica contenga organismi viventi, la dose da utilizzare nelle prove di laboratorio di cui alle sezioni B.1 e B.2 deve essere la quantità del medicinale contenente il titolo massimo. Se necessario la concentrazione dell'antigene può essere modificata in modo da ottenere la dose richiesta. Per i vaccini inattivati la dose da utilizzare è quella raccomandata per l'impiego contenente la massima quantità di antigeni, salvo giustificato motivo.

La documentazione relativa alla sicurezza deve essere utilizzata per la valutazione dei rischi potenziali che potrebbero derivare dall'esposizione degli esseri umani al medicinale, ad esempio durante la somministrazione all'animale.

B. PROVE DI LABORATORIO

1. Sicurezza della somministrazione di una dose unica

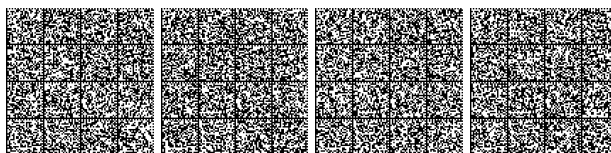
Il medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere somministrato alla dose consigliata e per ciascuna via di somministrazione raccomandata ad animali di ogni specie e categoria di destinazione, compresi quelli in età minima di somministrazione. È necessario tenere in osservazione gli animali ed esaminare le eventuali reazioni sistemiche e locali. Se necessario, si deve procedere ad esami post mortem macroscopici e microscopici del sito d'iniezione. Occorre registrare altri dati oggettivi, quali la temperatura rettale e la misura del rendimento.

Il periodo di osservazione e di esame degli animali deve protrarsi finché non vi sia la certezza che le reazioni siano cessate definitivamente; la sua durata non può comunque essere inferiore a 14 giorni a partire dalla data della somministrazione.

Questo studio può far parte dello studio a dose ripetuta di cui al punto 3, oppure può essere omesso se i risultati dello studio di sovradosaggio di cui al punto 2 non hanno fatto registrare segni di reazioni sistemiche o locali.

2. Sicurezza della somministrazione di una dose eccessiva

Soltanto i medicinali veterinari ad azione immunologica contenenti microrganismi vivi richiedono una prova sul sovradosaggio.

Una dose eccessiva del medicinale ad azione immunologica deve essere somministrata per ciascuna via di somministrazione raccomandata agli animali delle categorie più sensibili della specie di destinazione, a meno che non venga motivata la scelta della via più sensibile rispetto ad altre simili. In caso di medicinali ad azione immunologica iniettabili, le dosi e la o le vie di somministrazione vengono scelte in relazione al volume massimo che può essere

somministrato per ciascun sito di inoculo. Gli animali devono essere tenuti in osservazione ed esaminati per almeno 14 giorni dalla somministrazione, al fine di valutare la comparsa di eventuali reazioni sistemiche e locali. Devono essere registrati altri parametri, quali la temperatura rettale e la misura del rendimento.

Se necessario, questi studi devono includere esami post mortem macroscopici e microscopici del sito di inoculo, qualora non siano stati effettuati conformemente al punto 1.

3. Sicurezza della somministrazione ripetuta di una dose

Nel caso di medicinali veterinari ad azione immunologica da somministrare più di una volta, come parte della vaccinazione di base, occorre effettuare uno studio sulla somministrazione ripetuta di una dose in modo da individuare reazioni avverse derivanti da tale somministrazione. Queste prove devono essere effettuate sulle categorie più sensibili delle specie di destinazione, quali ad esempio, determinate razze, gruppi di età, mediante la via di somministrazione raccomandata.
Gli animali devono essere tenuti in osservazione ed esaminati per almeno 14 giorni a partire dalla data dell'ultima somministrazione, al fine di valutare la comparsa di eventuali reazioni sistemiche e locali. Devono essere registrati altri parametri, quali la temperatura rettale e la misura del rendimento.

4. Esame della funzione riproduttiva

Tale studio va effettuato qualora dai dati emergano elementi idonei a far sospettare che la materia prima da cui viene ricavato il medicinale rappresenti un potenziale fattore di rischio. In tal caso occorre esaminare la resa riproduttiva dei maschi e delle femmine non gravide e gravide, alla dose raccomandata e per la via di somministrazione più adatta. Devono inoltre essere studiati gli effetti nocivi sulla prole nonché gli effetti teratogenici e abortivi.

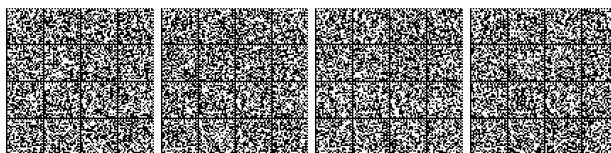
Questi studi possono rappresentare parte degli studi sulla sicurezza di cui ai punti 1, 2, 3 o degli studi di campo di cui alla sezione C.

5. Esame delle funzioni immunologiche

Qualora il medicinale ad azione immunologica possa influenzare il sistema immunitario dell'animale vaccinato o della sua prole, è necessario effettuare adeguate prove delle funzioni immunologiche.

6. Requisiti speciali per i vaccini vivi

6.1. Trasmissione dell'agente immunologico del vaccino

La trasmissione dell'agente immunologico dagli animali vaccinati a quelli non vaccinati deve essere esaminata impiegando, tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare tale trasmissione. Potrebbe essere inoltre necessario studiare la trasmissione a specie animali diverse da quelle di destinazione, che siano particolarmente recettive all'agente immunologico di un vaccino vivo.

6.2. Diffusione all'interno dell'animale vaccinato

È necessario analizzare feci, urina, latte, uova, secrezioni oro-nasali o altre, al fine di individuare la presenza dell'organismo (se necessario). Può inoltre essere necessario studiare la diffusione dell'agente immunologico del vaccino all'interno del corpo ed in particolare nei siti più propizi alla sua replicazione. Nel caso di vaccini vivi per zoonosi, ai sensi del decreto legislativo 4 aprile 2006, n. 191, da utilizzare per animali che producono alimenti, tali studi devono tenere in particolare conto la persistenza dell'organismo nel sito di inoculo.

6.3. Tendenza alla virulenza dei vaccini attenuati

La tendenza alla virulenza può essere esaminata con la semenza primaria. Se quest'ultima non è disponibile in quantità sufficiente, occorre analizzare la semenza, al passaggio più basso, utilizzata per la produzione. Il ricorso a un altro passaggio deve essere giustificato. La vaccinazione iniziale deve essere applicata usando la via di somministrazione più suscettibile di provocare la virulenza. Devono essere effettuati vari passaggi consecutivi in 5 gruppi di animali appartenenti alla specie di destinazione, a meno che sia giustificato effettuare più passaggi o il microrganismo scompaia prima dagli animali sottoposti a prova. Ove il microrganismo non sia in grado di replicare adeguatamente, occorre effettuare nella specie di destinazione il maggior numero di passaggi possibili.

6.4. Proprietà biologiche dell'agente immunologico del vaccino

Potrebbe essere necessario effettuare altre prove per determinare nel modo più accurato le proprietà biologiche intrinseche dell'agente immunologico del vaccino (ad esempio il neurotropismo).

6.5. Ricombinazione o riassortimento genomico degli agenti immunologici

Deve essere discussa la probabilità di ricombinazione o di riassortimento genomico con ceppi di campo o con altri ceppi.

7. Sicurezza dell'utilizzatore

Questa sezione comprende una disamina degli effetti rilevati nelle sezioni precedenti e finalizzata a metterli in relazione con il tipo e l'entità dell'esposizione umana al prodotto, al fine di elaborare adeguate avvertenze per l'utilizzatore e altre misure di gestione dei rischi.

8. Studio dei residui

Normalmente, per i medicinali veterinari ad azione immunologica non è necessario procedere allo studio dei residui. Tuttavia, qualora nella fabbricazione del medicinale ad azione immunologica vengano utilizzati adiuvanti e/o conservanti, occorre tener conto della possibilità che eventuali residui permangano negli alimenti. In tal caso, occorre esaminare gli effetti di tali residui.

Deve essere proposto un tempo di attesa, la cui durata sarà stabilita in base ai risultati dello studio dei residui.

9. Interazione

Ove esista una dichiarazione di compatibilità con altri medicinali ad azione immunologica nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, occorre esaminare la sicurezza dell'associazione e descrivere eventuali interazioni conosciute con medicinali.

C. STUDI DI CAMPO

Salvo giustificato motivo, i risultati di studi di laboratorio devono essere completati dai dati ricavati da studi di campo, utilizzando lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione descritto nel dossier allegato alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Negli stessi studi di campo possono essere analizzate tanto la sicurezza quanto l'efficacia.

D. VALUTAZIONE DEL RISCHIO AMBIENTALE

Obiettivo della valutazione del rischio ambientale è quello di esaminare gli effetti dannosi che l'impiego del medicinale può provocare sull'ambiente e di scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

Normalmente tale valutazione deve essere effettuata in due fasi. La prima fase è obbligatoria in tutti i casi. Occorre fornire i particolari della valutazione conformemente alle linee guida vigenti, indicare la potenziale esposizione dell'ambiente al medicinale e il livello di rischio associato ad una tale esposizione, tenendo conto in particolare dei seguenti aspetti:

- specie di destinazione e modalità di impiego proposte;

- metodo di somministrazione ed in particolare la probabile quantità di medicinale che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;

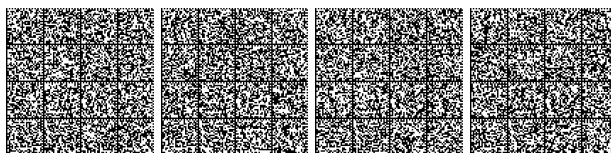
-eventuale escrezione del medicinale, le sue sostanze attive nell'ambiente da parte degli animali trattati e della sua presenza in tali escreti;

- eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti.

In caso di ceppi vaccinali vivi che possono provocare zoonosi, è necessario valutarne il rischio per l'uomo.

Se le conclusioni della prima fase indicano la potenziale esposizione dell'ambiente al medicinale, il richiedente deve procedere alla seconda fase e valutare il rischio o i rischi potenziali che il medicinale può comportare per l'ambiente. Se necessario, si dovranno svolgere ulteriori ricerche sugli effetti del medicinale su suolo, acqua, aria, sistemi acquatici, organismi diversi da quelli di destinazione.

E. VALUTAZIONE RICHIESTA PER I MEDICINALI VETERINARI CHE CONTENGONO O CONSISTONO IN ORGANISMI GENETICAMENTE MODIFICATI

Nel caso di medicinali che contengono o consistono in organismi geneticamente modificati, la domanda deve essere inoltre accompagnata dai documenti di cui all'articolo 3 ed al Titolo III del decreto legislativo 8 luglio 2003, n. 224, e successive modifiche.

PARTE 4: PROVE DI EFFICACIA

CAPO I

1. Principi generali

Queste prove servono a dimostrare o a confermare l'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica. Tutte le dichiarazioni del richiedente circa le proprietà, gli effetti e l'uso del prodotto devono essere convalidate dai risultati di prove specifiche da inserire nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Esecuzione delle prove

Tutte le prove di efficacia devono essere svolte secondo un protocollo particolareggiato e ben studiato da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione. Durante l'elaborazione del protocollo di prova e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolgono le prove, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario.

È necessario fornire le procedure scritte prestabilite e sistematiche riguardanti l'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica delle prove di efficacia.

Salvo giustificato motivo, le prove di campo devono essere effettuate conformemente ai principi fissati dalla buona pratica clinica.

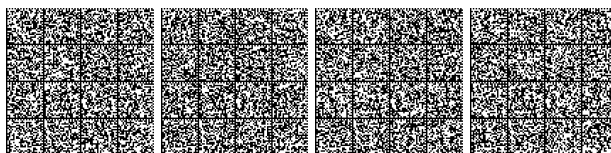
Per poter iniziare la prova di campo occorre farsi rilasciare e documentare il consenso informato dal proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, quest'ultimo dovrà essere informato per iscritto sulle conseguenze della partecipazione alla prova, in merito al destino degli animali trattati o degli alimenti da questi derivati. Copia di tale notifica, datata e controfirmata dal proprietario degli animali, deve essere inserita nella documentazione della prova.

Ad eccezione delle prove svolte con un metodo cieco, le disposizioni degli articoli 58, 59 e 60 del decreto si applicano, per analogia, alle formulazioni destinate a prove cliniche veterinarie. In ogni caso è obbligatorio apporre sull'etichetta, in vista e in caratteri indelebili, la dicitura "esclusivamente per prove cliniche veterinarie".

CAPO II

A. Requisiti generali

1. La scelta degli antigeni o ceppi vaccinali del vaccino deve essere giustificata in base a dati epizoologici.

2. Le prove di efficacia effettuate in laboratorio devono essere prove controllate, in particolare con animali di controllo non trattati, a meno che ciò non sia giustificato per il benessere degli animali e per il fatto che l'efficacia può essere dimostrata altrimenti.

In generale, tali prove di laboratorio devono essere integrate con sperimentazioni svolte in condizioni di campo, in particolare con animali di controllo non trattati.

Tutti i procedimenti di prova devono essere descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in studi di controllo, effettuati su richiesta delle autorità competenti. Lo sperimentatore deve dimostrare la validità di tutte le tecniche utilizzate

Devono essere presentati tutti i risultati ottenuti, siano essi favorevoli o sfavorevoli.

3. L'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere dimostrata per ciascuna categoria delle specie di destinazione per cui si raccomanda la vaccinazione, mediante tutte le vie di somministrazione indicate e secondo lo schema di somministrazione proposto. Deve essere valutata l'influenza dell'immunità passiva artificiale e di quella naturale (anticorpi materni) sull'efficacia del vaccino (se del caso). Salvo giustificato motivo, l'inizio e la durata dell'immunità devono essere stabilite e supportate da dati sperimentali.

4 Nel caso di medicinali veterinari ad azione immunologica multivalenti e combinati deve essere dimostrata l'efficacia di ciascuno dei componenti. Se viene raccomandata la somministrazione del prodotto contemporaneamente o in associazione con un altro medicinale, la compatibilità dei due farmaci deve essere dimostrata.

5. Qualora un medicinale faccia parte di uno schema vaccinale raccomandato dal richiedente, è necessario dimostrare l'attività immunizzante primaria o l'azione di richiamo del medicinale veterinario ad azione immunologica o il suo contributo all'efficacia dello schema proposto.

6. La dose impiegata deve corrispondere alla quantità di prodotto raccomandata per l'uso, e il lotto utilizzato per le prove di efficacia deve essere prelevato da uno o più lotti prodotti conformemente al processo di fabbricazione di cui alla parte 2 del dossier allegato alla domanda.
7. Ove esista una dichiarazione di compatibilità con altri medicinali ad azione immunologica nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, occorre esaminare l'efficacia dell'associazione e descrivere qualsiasi altra interazione conosciuta con altri medicinali veterinari. Un impiego concomitante o simultaneo può essere autorizzata purché sia supportata da studi adeguati.

8. Per i medicinali veterinari ad azione immunologica utilizzati a fini diagnostici da somministrare agli animali, il richiedente deve specificare come debbono essere interpretate le reazioni al medicinale.

9. Per i vaccini destinati a consentire di distinguere gli animali vaccinati dagli animali infetti (vaccini *marker*) e per i quali le dichiarazioni di efficacia si basano su prove diagnostiche in vitro, occorre fornire dati sufficienti in merito a tali prove per consentire un'adeguata valutazione dell'azione marker indicata.

B. Prove di laboratorio

1. In linea di principio la dimostrazione dell'efficacia deve essere effettuata in condizioni di laboratorio adeguatamente controllate, mediante prove di *challenge* effettuate in un momento successivo alla somministrazione del medicinale all'animale cui è destinato il

farmaco, alle condizioni d'impiego raccomandate. Nei limiti del possibile le condizioni nelle quali le prove di *challenge* sono realizzate devono riprodurre le condizioni d'infezione naturali. Occorre fornire precisazioni circa il ceppo utilizzato nelle prove di *challenge* e la sua pertinenza.

Salvo giustificato motivo, per i vaccini vivi occorre utilizzare lotti con il minimo titolo o potenza. Per gli altri medicinali occorre utilizzare, salvo giustificato motivo, lotti con il minimo contenuto attivo.

2. Se possibile, si deve specificare e documentare la reazione immunitaria (classi di immunoglobuline locali/sistemiche, risposta cellulo-mediata/umorale) che viene innescata dalla somministrazione del medicinale veterinario ad azione immunologica agli animali di destinazione mediante la via raccomandata.

C. Studi di campo

1. Salvo giustificato motivo, i risultati delle prove di laboratorio vanno completati con dati di studi di campo, utilizzando lotti rappresentativi del processo di fabbricazione descritto nel dossier allegato alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nello stesso studio di campo possono essere analizzate tanto la sicurezza quanto l'efficacia.

2. Nei casi in cui le prove di laboratorio non servono a comprovare l'efficacia, ci si può limitare alle sperimentazioni di campo.

PARTE 5: INFORMAZIONI E DOCUMENTI

A. INTRODUZIONE

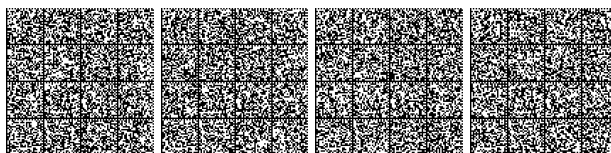
Il dossier relativo allo studio della sicurezza e dell'efficacia deve comprendere un'introduzione, in cui viene inquadrato l'argomento e vengono indicate le prove effettuate conformemente alle prescrizioni delle parti 3 e 4, nonché un sommario e citazioni bibliografiche dettagliate. Tale sommario deve contenere una disamina oggettiva di tutti i risultati ottenuti e condurre ad una conclusione sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica. La mancata presentazione di prove o sperimentazioni previste nelle parti 3 e 4 deve essere indicata e giustificata.

B. STUDI DI LABORATORIO

Per ognuna delle prove è necessario fornire:

1) un sommario;

2) il nome del soggetto che ha effettuato le prove;

3) un protocollo sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie o della razza degli animali; della loro categoria, origine, identità e del loro numero, delle condizioni di stabulazione e di

alimentazione adottate (precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici e/o da anticorpi specifici, e indicando il tipo e la quantità degli eventuali additivi contenuti nell'alimentazione); della dose, della via, schema e delle date di somministrazione, nonché dei metodi statistici impiegati e della relativa descrizione e giustificazione;

4) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;

5) in caso di animali trattati, e ove necessario, indicare se hanno ricevuto il medicinale di prova oppure un altro medicinale autorizzato nella Comunità;

6) tutte le osservazioni collettive ed individuali e tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli (con relativi scarti medi e deviazioni standard); i dati devono essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione fornita dall'autore; i dati originali dovranno essere presentati sotto forma di tabella; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di registrazioni, reperti fotografici, ecc.;

7) la natura, la frequenza e la durata delle reazioni avverse osservate;

8) il numero degli animali ritirati dalle prove prima del tempo, nonché i motivi dell'interruzione;

9) la valutazione statistica dei risultati, qualora sia richiesta dal programma delle prove, ed il calcolo della varianza;

10) insorgenza e decorso di tutte le eventuali malattie intercorrenti;

11) tutte le informazioni relative ai medicinali veterinari (diversi da quello in esame) la cui somministrazione si è resa necessaria nel corso della prova;

12) una disamina oggettiva dei risultati ottenuti, che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale.

C. STUDI DI CAMPO

Le informazioni riguardanti tali prove devono essere sufficientemente dettagliate affinché possa essere formulato un giudizio obiettivo. Esse comprendono:

1) un sommario;

2) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore responsabile;

3) luogo e data di somministrazione, codice identificativo che può essere correlato al nome e all'indirizzo del proprietario del o degli animali;

4) informazioni dettagliate sul protocollo di prova, che forniscano la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della via e dello schema di somministrazione, della dose, delle categorie di animali, della durata dell'osservazione, della risposta sierologica e di altri esami svolti sugli animali in seguito alla somministrazione;

5) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non siano stati sottoposti ad un trattamento;

6) identificazione (collettiva o individuale, a seconda dei casi) degli animali sottoposti a sperimentazione e di quelli di controllo, indicando ad esempio specie, razza o tipo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;

7) una breve descrizione delle condizioni di allevamento e di alimentazione, indicando il tipo e la quantità degli additivi eventualmente presenti nel mangime;

8) tutti i dati ricavati dalle osservazioni, tutte le informazioni sul rendimento e tutti i risultati ottenuti (con relativi scarti medi e deviazioni standard); in caso di prove e misure effettuate su singoli animali è necessario fornire i dati individuali;

9) tutte le osservazioni e tutti i risultati delle prove, siano essi favorevoli o sfavorevoli, con l'annotazione completa delle osservazioni e dei risultati ottenuti con i metodi di indagine obiettiva necessari per valutare il medicinale; devono inoltre essere indicati i metodi impiegati nonché il significato delle eventuali variazioni nei risultati;

10) incidenza sul rendimento degli animali;

11) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo, nonché i motivi dell'interruzione;

12) la natura, la frequenza e la durata delle reazioni avverse osservate;

13) insorgenza e decorso di tutte le eventuali malattie intercorrenti;

14) tutte le informazioni relative ai medicinali (diversi da quello in esame) che sono stati somministrati precedentemente o contemporaneamente al medicinale studiato oppure durante il periodo di osservazione e indicazioni sulle interazioni rilevate;

15) una disamina oggettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale.

PARTE 6: RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

I riferimenti bibliografici citati nel riassunto di cui alla parte 1 devono essere oggetto di un elenco dettagliato e occorre fornirne copia.

TITOLO III
REQUISITI PER SPECIFICHE DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1. Medicinali veterinari generici

Le domande presentate ai sensi dell'articolo 13 (medicinali veterinari generici) devono contenere i dati di cui alle parti 1 e 2 del titolo I del presente allegato, una valutazione dei rischi per l'ambiente e i dati comprovanti che il medicinale possiede la stessa composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, nonché dati comprovanti la bioequivalenza con il medicinale di riferimento. Se il medicinale di riferimento è un medicinale biologico, è necessario rispettare i requisiti di cui alla sezione 2 per medicinali veterinari biologici simili.

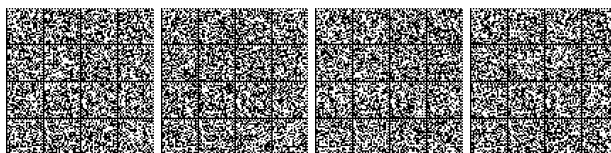
Per i medicinali veterinari generici le relazioni degli esperti relativi alla sicurezza e all'efficacia devono concentrarsi in particolare sulle seguenti informazioni:

— i motivi per cui si asserisce la natura essenzialmente simile;
— un riassunto delle impurezze presenti nei lotti della o delle sostanze attive e nel medicinale finito (ed eventualmente, i prodotti di degradazione che si formano durante la conservazione), di cui si propone l'uso nel medicinale da commercializzare insieme a una valutazione di tali impurezze;
— una valutazione degli studi di bioequivalenza, o una giustificazione dei motivi per i quali gli studi non sono stati effettuati conformemente alle linee guida vigenti;
— se necessario, devono essere forniti dal richiedente ulteriori dati che dimostrino l'equivalenza sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia di diversi sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata; tali dati devono includere la prova che non vi è una modifica delle proprietà farmacocinetiche o farmacodinamiche della parte terapeuticamente attiva e/o della tossicità, che potrebbero influenzare il profilo sicurezza/efficacia.

Ogni indicazione riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non conosciuta o non dedotta dalle proprietà del medicinale e/o della sua categoria terapeutica, deve essere discussa nelle rassegne/sommari non clinici/clinici e deve essere comprovata dalla letteratura pubblicata e/o da ulteriori studi.

Per i medicinali veterinari generici destinati ad essere somministrati per via intramuscolare, sottocutanea o transdermica, devono essere forniti i seguenti dati supplementari:

— studi che dimostrino l'equivalenza o meno della deplezione dei residui a partire dal sito di somministrazione, eventualmente supportata da adeguati studi sulla deplezione dei residui;

— studi che dimostrino la tolleranza dell'animale di destinazione nel sito di somministrazione, eventualmente supportata da adeguati studi di tolleranza sugli animali di destinazione.

2. **Medicinali veterinari biologici simili**

In conformità all'articolo 13, comma 7, ove un medicinale veterinario biologico simile a un medicinale veterinario biologico di riferimento non soddisfi le condizioni che figurano nella definizione del medicinale generico, le informazioni da fornire non devono limitarsi a quelle relative alle parti 1 e 2 (dati farmaceutici, chimici e biologici), completate da dati relativi alla bioequivalenza e alla biodisponibilità. In questo caso, occorre fornire dati supplementari, in particolare quelli relativi alla sicurezza ed all'efficacia del prodotto.

— Il tipo e la quantità di dati supplementari (tossicologici, altri dati sulla sicurezza e dati clinici adeguati) devono essere stabiliti caso per caso, conformemente alle linee guida scientifiche.

— A causa della diversità dei medicinali veterinari biologici, l'autorità competente determina gli studi necessari previsti nelle parti 3 e 4, tenendo conto delle specifiche caratteristiche di ciascun medicinale veterinario biologico.

I principi generali da applicare saranno trattati nelle linee guida adottate dall'Agenzia, tenendo conto delle caratteristiche del medicinale veterinario biologico interessato. Se il medicinale veterinario biologico di riferimento ha più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere simile devono essere giustificate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.

3. **Medicinali veterinari di impiego ben consolidato**

Per i medicinali veterinari la cui o le cui sostanze attive hanno o hanno avuto un “impiego veterinario ben consolidato” ai sensi dell'articolo 14 e presentano un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza, si applicano le seguenti regole specifiche.

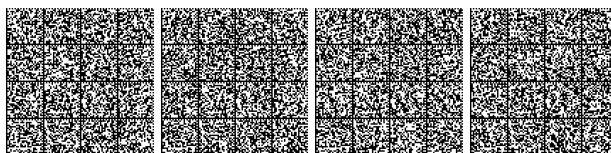
Il richiedente deve presentare le parti 1 e 2 descritte nel titolo I del presente allegato.

Per le parti 3 e 4 una bibliografia scientifica particolareggiata deve trattare tutti gli aspetti della sicurezza e dell'efficacia.

Per dimostrare l'impiego veterinario ben consolidato, si applicano le seguenti regole specifiche.

3.1. I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale sono d'impiego veterinario ben consolidato sono:

a) l'arco di tempo durante il quale una sostanza attiva è stata utilizzata;
b) gli aspetti quantitativi dell'uso della sostanza attiva;
c) il grado di interesse scientifico nell'uso della sostanza attiva (in base alla letteratura scientifica pubblicata);
d) la coerenza delle valutazioni scientifiche.

Possono essere necessari tempi diversi per stabilire l'impiego ben consolidato di sostanze diverse. In ogni caso, il periodo necessario per stabilire se un componente di un medicinale veterinario sia d'impiego ben consolidato è di almeno dieci anni dal primo uso sistematico e documentato della sostanza in questione come medicinale veterinario nella Comunità.

3.2. La documentazione presentata dal richiedente deve riguardare tutti gli aspetti della valutazione della sicurezza e/o dell'efficacia del medicinale per l'indicazione proposta nella specie di destinazione, utilizzando la via di somministrazione e la posologia proposte. Essa deve comprendere o fare riferimento sia a dati bibliografici pertinenti, tenendo conto degli studi di pre e post-immissione in commercio, sia alla letteratura scientifica pubblicata, relativa all'esperienza acquisita nell'impiego del medicinale, sotto forma di studi epidemiologici e, in particolare, di studi epidemiologici comparativi. Deve essere presentata tutta la documentazione esistente, sia favorevole che sfavorevole. Per quanto concerne le norme sull'"impiego veterinario ben consolidato", è necessario, in particolare, chiarire che i "riferimenti bibliografici" ad altre fonti probanti (studi post-immissione in commercio, studi epidemiologici, ecc.) e non solo i dati relativi ai test e alle sperimentazioni, possono costituire prove valide della sicurezza e dell'efficacia di un medicinale qualora una domanda illustri e giustifichi in maniera soddisfacente l'uso di tali fonti d'informazione.

3.3. Deve essere prestata particolare attenzione alle eventuali lacune nelle informazioni e deve essere giustificato che i livelli di sicurezza e/o di efficacia sono accettabili nonostante l'assenza di alcuni studi.

3.4. Le relazioni degli esperti relative alla sicurezza e all'efficacia devono chiarire la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un medicinale diverso da quello che si intende mettere in commercio. E' necessario valutare se tale medicinale può essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti.

3.5. L'esperienza post-immissione in commercio acquisita con altri medicinali contenenti gli stessi componenti è di particolare rilievo, e i richiedenti devono attribuirle particolare importanza.

4. **Medicinali veterinari contenenti sostanze attive in associazione**

Per le domande relative all'articolo 15 del decreto, deve essere presentato, per i medicinali veterinari contenenti sostanze attive in associazione, un dossier comprendente le parti 1, 2, 3 e 4. Non è necessario fornire studi di sicurezza ed efficacia di ogni sostanza attiva. Nelle suddette domande è comunque possibile includere informazioni sulle singole sostanze. La presentazione di dati per ogni sostanza attiva, insieme ai seguenti studi richiesti per l'associazione: sicurezza per l'utilizzatore, studi di deplezione dei residui e studi clinici, può essere considerata un'idonea giustificazione della mancata presentazione di ulteriori dati sull'associazione. Ciò in considerazione del benessere dell'animale e dell'inutile sperimentazione sul medesimo, a meno che si sospetti un'interazione atta ad aumentarne la tossicità. Se possibile, occorre presentare dati relativi ai siti di fabbricazione e alla valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi.

5. **Domande con consenso informato**

Le domande relative all'articolo 16 del decreto devono includere i dati descritti nella parte 1 del titolo I del presente allegato a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario originale abbia acconsentito a che il richiedente faccia riferimento al contenuto delle parti 2, 3 e 4 del dossier del proprio medicinale. In questo caso non è necessario fornire le relazioni degli esperti sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia.

6. Documentazione per domande in circostanze eccezionali

Un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere concessa, fatti salvi alcuni obblighi specifici che impongono al richiedente di introdurre procedure specifiche, con particolare riguardo alla sicurezza e all'efficacia del medicinale ove, come disposto dall'articolo 30, comma 2, del presente decreto, il richiedente possa dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sull'efficacia e sulla sicurezza nelle normali condizioni di impiego.

L'identificazione dei requisiti essenziali per tutte le domande menzionate in questa sezione deve formare oggetto di linee guida che saranno adottate dall'Agenzia.

7. Domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio

Le domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio sono domande nelle quali la parte 3 e/o 4 del dossier si riferiscono a studi sulla sicurezza e sull'efficacia effettuati dal richiedente, come pure a riferimenti bibliografici. Le restanti parti del dossier devono essere conformi alle indicazioni della parte I del titolo I del presente allegato. L'autorità competente decide caso per caso se accettare il formato presentato dal richiedente.

TITOLO IV

REQUISITI PER LE DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI MEDICINALI AD USO VETERINARIO PARTICOLARI

Questa parte stabilisce i requisiti specifici dei medicinali veterinari identificati in base alla natura delle sostanze attive in essi contenute.

1. MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA

A. MASTER FILE DELL'ANTIGENE DEL VACCINO (VACCINE ANTIGEN MASTER FILE)
Per particolari medicinali veterinari ad azione immunologica, e in deroga alle disposizioni del titolo II, parte 2, sezione C, sulle sostanze attive, è introdotto il concetto di "Vaccine Antigen Master File".

Ai fini del presente allegato, per "Vaccine Antigen Master File" si intende una parte a sé stante del dossier allegato alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino, che contiene tutte le informazioni relative alla qualità di ciascuna delle sostanze attive che compongono questo medicinale. La parte a sé stante può essere comune a uno o più vaccini monovalenti e/o polivalenti presentati dallo stesso richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

L'Agenzia adotterà linee guida scientifiche in merito alla presentazione ed alla valutazione di un "Vaccine Antigen Master File". La procedura di presentazione e di valutazione di un "Vaccine Antigen Master File" dovrà attenersi alle linee guida pubblicate dalla Commissione nella raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea", Volume 6B, guida ad uso dei richiedenti.

B. DOSSIER MULTI-CEPPO

Per alcuni medicinali veterinari ad azione immunologica (afta epizootica, influenza aviaria e febbre catarrale degli ovini), ed in deroga alle disposizioni del titolo II, parte 2, sezione C, sulle sostanze attive è introdotto il concetto di dossier multi-ceppo.

Per dossier multi-ceppo si intende un unico dossier contenente i dati necessari ad una valutazione scientifica unica e approfondita delle varie combinazioni di ceppi/associazione di ceppi, al fine di consentire l'autorizzazione di vaccini contro virus variabili a livello antigenico.

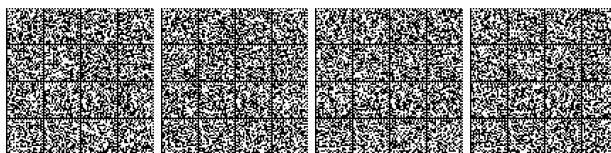
L'Agenzia adotterà linee guida scientifiche relative alla presentazione ed alla valutazione di un dossier multi-ceppo. La procedura di presentazione e di valutazione di un dossier multi-ceppo dovrà attenersi alle linee guida pubblicate dalla Commissione nella raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea", Volume 6B, guida ad uso dei richiedenti.

2. MEDICINALI VETERINARI OMEOPATICI

La presente sezione contiene specifiche disposizioni sull'applicazione del titolo I, parti 2 e 3, ai medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 1, comma 1, lettera f), del decreto.

Parte 2
Le disposizioni della parte 2 si applicano ai documenti presentati ai sensi dell'articolo 21 per la registrazione semplificata di medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 20, comma 2, nonché ai documenti relativi all'autorizzazione di altri medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 22, comma 1, con le seguenti modifiche.

a) Terminologia
Il nome latino del materiale di partenza omeopatico riportato nel dossier allegato alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è conforme al titolo latino della Farmacopea Europea o, in sua assenza, della Farmacopea Ufficiale italiana o di un altro Stato membro. E' necessario indicare, eventualmente, il nome o i nomi tradizionali utilizzati in ciascuno Stato membro.

b) Controllo dei materiali di partenza
Le informazioni e i documenti concernenti i materiali di partenza contenuti nel dossier allegato alla domanda — cioè tutto ciò che viene utilizzato, comprese le materie prime grezze e gli intermedi, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale veterinario omeopatico finito, devono essere integrati da dati complementari sul materiale omeopatico di partenza.
I requisiti generali di qualità si applicano a tutti i materiali di partenza, nonché alle fasi intermedie del processo di fabbricazione, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale veterinario omeopatico finito. Ove sia presente un componente tossico, occorre controllarlo, se possibile, nella diluizione finale. Qualora ciò non fosse possibile a motivo dell'elevata diluizione, il componente tossico deve essere in genere controllato in una fase precedente. Devono essere esaurientemente descritte tutte le fasi del processo di fabbricazione, dai materiali di partenza fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale veterinario omeopatico finito.

Qualora siano necessarie diluizioni, occorre eseguirle conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici contenuti nella relativa monografia della Farmacopea Europea, o in sua assenza, nella Farmacopea Ufficiale italiana o di un altro Stato membro.

c) Controlli sul medicinale veterinario omeopatico finito

I requisiti generali di qualità si applicano ai medicinali veterinari omeopatici finiti. Qualsiasi eccezione deve essere debitamente giustificata dal richiedente.
Occorre identificare e testare tutte le componenti tossicologicamente rilevanti. Se si dimostra l'impossibilità di identificare e/o testare tutti i componenti tossicologicamente rilevanti, ad esempio a causa della loro diluizione nel medicinale veterinario omeopatico finito, occorre accertarne la qualità mediante una convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

d) Prove di stabilità

Occorre dimostrare la stabilità del medicinale veterinario omeopatico finito. I dati di stabilità dei materiali di partenza omeopatici sono di norma trasmissibili alle diluizioni/dinamizzazioni da essi ottenute. Se l'identificazione o il dosaggio della sostanza attiva non sono possibili a causa del grado di diluizione, si possono utilizzare i dati di stabilità della forma farmaceutica.

Parte 3
Le disposizioni della parte 3 si applicano alla registrazione semplificata dei medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 20, comma 2 del presente decreto con la specifica seguente, fatte salve le disposizioni del regolamento (CEE) n. 2377/90 per le sostanze incluse nei materiali di partenza omeopatici destinati ad essere somministrati a specie animali produttrici di alimenti.
Ogni informazione mancante deve essere giustificata, ad esempio, occorre giustificare perché si consente la dimostrazione di un livello accettabile di sicurezza anche in assenza di alcuni studi."

09A15780

ITALO ORMANNI, *direttore*

ALFONSO ANDRIANI, *redattore*
DELIA CHIARA, *vice redattore*

(G003002/1) Roma, 2010 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.

€ 4,00